

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE OS RINS DA PROLE DE
RATAS SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL**

MARIA EDUARDA RODRIGUES DE LIMA

RECIFE

2023

MARIA EDUARDA RODRIGUES DE LIMA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE OS RINS DA PROLE DE
RATAS SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL**

Monografia apresentada ao Curso de
Licenciatura em Ciências
Biológicas/UFRPE como requisito parcial
para obtenção do grau de Licenciado em
Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Valéria
Wanderley Teixeira

RECIFE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R696a Lima, Maria Eduarda Rodrigues de
Avaliação dos efeitos da melatonina sobre os rins da prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool / Maria Eduarda Rodrigues de Lima. - 2023.
48 f. : il.

Orientadora: Valeria Wanderley Teixeira.
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2025.

1. Alcoolismo . 2. Prevenção. 3. Deletérios . 4. Rins. I. Teixeira, Valeria Wanderley, orient. II. Título

CDD 574

MARIA EDUARDA RODRIGUES DE LIMA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE OS RINS DA PROLE DE
RATAS SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL**

Comissão Avaliadora:

Prof^a Dr^a Valéria Wanderley Teixeira – UFRPE
Orientador

Me. Bruno José do Nascimento – UFRPE
Aluno de pós-graduação – Doutorando em Biociência Animal
Titular

Dr. Clovis José Cavalcanti Lapa Neto – UFRPE
Titular

Me. Maria Vanessa da Silva – UFRPE
Aluna de pós-graduação – Doutorando em Biociência Animal
Suplente

RECIFE

2023

AGRADECIMENTOS

Difícil expressar em palavras tamanha gratidão que sinto por mais essa conquista alcançada. O sonho realizado de ingressar em uma universidade federal foi celebrado diariamente, entre altos e baixos, entre choros e sorrisos. Cada pessoa que cruzou meu caminho, cada momento vivido, cada conhecimento adquirido me tornou a mulher, professora e humana que sou hoje. Deus, em sua infinita bondade, enviou anjos para que minha trajetória acadêmica e, conseqüentemente, pessoal, fossem mais leves e acolhedoras.

Inicialmente, agradeço aos meus pais, Antônia e Paulo, que sempre se esforçaram para me oferecer educação de qualidade, sempre me estimularam a seguir meus sonhos e sempre foram presentes, me dando amor e conforto. Eu não poderia ser mais grata por ser filha de pessoas tão batalhadoras e de caráter excepcional, que abdicaram de tantas coisas para ver sua menina ser alguém na vida. Hoje encerro esse ciclo na esperança de que vocês sintam tanto orgulho de mim quanto eu sinto de vocês. Vocês são minha vida.

Também direciono meus agradecimentos aos amigos que ganhei, Ana Carolina, Vitória Ramos, Rízia, Débora e tantos outros que compartilharam dos momentos de entusiasmo e desespero comigo. Ter vocês ao meu lado durante esse período de graduação, foi muito importante para mim. As risadas sempre eram mais altas e gostosas, e os choros sempre eram amparados e acolhidos.

Agradeço aos meus amores de alma, Maria Clara e Thiago Cavalcanti, por estarem sempre prontos a me ouvir e me aconselhar. Ter o apoio de vocês é uma fortaleza, me sinto protegida e pronta para enfrentar qualquer adversidade. Eles não desistem de mim mesmo quando eu menos mereço, por isso, essa e todas as próximas vitórias da minha vida serão, também, dedicadas a vocês. Obrigada, meus amigos, obrigada!

Não poderia deixar de agradecer aos colegas de laboratório por partilharem comigo os conhecimentos sobre a rotina do LABEMOVI. Bruno José do Nascimento e Maria Vanessa da Silva, pela disponibilidade e disposição em querer ajudar, e especialmente, Ismaela, por me ensinar com tanta paciência e amor.

Gostaria de agradecer a minha orientadora Prof^a Dr^a Valéria Wanderley Teixeira e ao Prof. Dr. Álvaro Aguiar Coelho Teixeira por me ensinarem com tanta maestria, por me dar a oportunidade de fazer parte do laboratório e iniciar minha carreira no ramo científico. Todas as correções e observações auxiliaram fortemente na minha evolução tanto como pessoa,

quanto como profissional. Tenham certeza de que finalizo essa etapa pronta para iniciar uma nova, trazendo vocês como exemplo.

Mais um capítulo dessa história foi escrito. Não foi fácil. Atravessar uma pandemia, viver o luto de pessoas queridas, sofrer com as consequências de um presidente (atualmente ex-presidente, graças a Deus) inconsequente e negligente que tornou nosso país desgovernado, lidar com as inseguranças e angústias, ser afetada por um estado falho, lutar constantemente contra a vontade de desistir, ajustar a rotina, se acostumar com noites mal dormidas e abdicar de tanto pelo que se acredita. Não é fácil. Finalizo agradecendo a mim por sempre (mas nem sempre) ter buscado reconhecer o meu merecimento diante dos meus esforços. Depois de muita luta, antes comigo mesma, do que com os outros, é com o coração aliviado e grato que ergo orgulhosa esse troféu.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
RESUMO	8
I. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
1.1 Alcoolismo e seus efeitos deletérios	9
1.2 Metabolismo do álcool	11
1.3 Efeitos do álcool sobre os rins	13
1.4 Malefícios do consumo de álcool no desenvolvimento embrionário e fetal	15
1.5 Melatonina e seus efeitos no organismo e rins.....	19
II. RESUMO/ABSTRACT	22
III. INTRODUÇÃO	23
IV. MATERIAIS E MÉTODOS	26
V. RESULTADOS	30
VI. DISCUSSÃO	35
VII. CONCLUSÃO	38
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Média \pm desvio padrão do diâmetro do glomerular (DG), volume do glomérulo (VG), diâmetro (DCB), volume (VCB) da cápsula de Bowman nos rins dos animais aos 60 dias de vida. Médias seguidas das mesmas letras nas linhas não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ($p < 0,05$)	34
---	----

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Fotomicrografia dos rins. A–B: Controle; C- D: Álcool; E-F: Álcool + Mel. Corpúsculo renal - setas longas; cápsula de Bowmann - setas curtas; glomérulo renal (Gl) e túbulos contorcidos renais com lúmen - setas pontilhadas; corpúsculos renais com ausência do espaço capsular – asteriscos; e túbulos contorcidos renais sem lúmen - pontas de setas. Coloração H.E31
- Figura 2:** Histoquímica para fibras colágenas nos rins. A–B: Controle; C-D: Álcool; E-F: Álcool + Mel. Vasos sanguíneos - seta longa; glomérulos - seta curta. Coloração: Tricrômico de Mallory32
- Figura 3:** Quantificação de fibras colágenas em pixels. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ($p<0,05$)33
- Figura 4:** Índice organossomático dos rins dos filhotes aos 60 dias de vida. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ($p<0,05$)33
- Figura 5:** Dosagem sérica dos níveis de creatina e ureia dos filhotes aos 60 dias de vida. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ($p<0,05$)34

1 RESUMO

2 Com o passar dos anos, o uso de bebidas alcoólicas por mulheres aumentou consideravelmente,
3 incluindo cerca de 15,2% de gestantes brasileiras, podendo causar acometimentos graves no
4 feto como deficiência no crescimento intrauterino, alterações no sistema músculo esquelético,
5 déficits mentais e cognitivos e problemas cardíacos, renais e pulmonares. As mulheres
6 apresentam menor quantidade de água corpórea comparada aos homens, permitindo maior
7 concentração de álcool no organismo, além de menores níveis de enzimas metabolizadoras do
8 etanol, estando sujeitas aos seus efeitos maléficis por tempo prolongado. Por outro lado, a
9 melatonina é um hormônio alvo de pesquisas nas quais evidenciaram sua importância para
10 melhorias em estresse oxidativo, marcadores inflamatórios, nas funções renais e alterações
11 histopatológicas. Ademais, possui grande capacidade de reduzir os danos por radicais livres e
12 estimular a atuação das enzimas antioxidantes, protegendo os DNAs nuclear e mitocondrial da
13 degradação. Por conseguinte, o presente trabalho visou avaliar se a melatonina possui papel de
14 prevenir os efeitos deletérios causados pelo consumo crônico de álcool sobre os rins da prole
15 de ratas. Para isto, foram utilizadas 15 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem
16 Wistar, pesando aproximadamente 250 ± 30 g. As fêmeas que apresentaram três ciclos estrais
17 consecutivos regulares foram selecionadas para o acasalamento e separadas para o
18 experimento, com a finalidade de formar os seguintes grupos: Controle - filhotes de ratas que
19 não receberam álcool; Álcool - filhotes de ratas que ingeriram álcool; Álcool + Mel - filhotes
20 de ratas submetidas ao consumo de álcool e tratadas simultaneamente com melatonina. Foi
21 administrado o álcool etílico nas ratas durante a prenhez e lactação via gavagem intragástrica
22 na dosagem de 3g/Kg de álcool. A melatonina foi administrada em injeções diárias de 0,8
23 mg/Kg, por via intraperitoneal. Foram utilizados 12 filhotes de 60 dias de vida por grupo, cujo
24 órgão foi fixado em formol tamponado a 10% e passou pelas etapas histológicas de rotina para
25 obtenção dos resultados a partir da avaliação de lâminas histológicas. Foram realizadas análises
26 morfométricas, histológicas, histoquímica e análise bioquímica por meio de coloração com H.E
27 e tricrômico de Mallory. Os resultados constatados foram ausência do espaço capsular, ou seja,
28 atrofia glomerular e diminuição do lúmen dos túbulos contorcidos nos rins dos animais do
29 grupo Álcool, enquanto tais alterações não foram observadas nos grupos Controle e Álcool +
30 MEL. Houve diminuição do índice organossomático nos rins dos filhotes que receberam álcool
31 em relação aos grupos Controle e Álcool + Mel. A análise dos marcadores de lesão renal
32 revelou aumento significativo da creatina e ureia nos animais submetidos ao álcool. Já
33 decorrente à análise quantitativa das fibras colágenas, revelou-se o aumento significativo nos
34 rins dos animais do grupo Álcool em relação aos demais grupos, principalmente ao redor de
35 vasos sanguíneos e glomérulos. Deste modo podemos concluir que a melatonina atuou
36 prevenindo os efeitos deletérios nos rins da prole provocados pelo consumo crônico do álcool
37 durante a gestação.

38 **Palavras chaves:** alcoolismo; prevenção; deletérios; rins

39 **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

40 **1.1 Alcoolismo e seus efeitos deletérios**

41 Em razão de ser uma molécula pequena, sem carga e solúvel em água, o etanol é uma
42 substância que possui grande facilidade em atravessar as membranas celulares (NORBERG *et*
43 *al.*, 2003), atingindo rapidamente o sangue e os tecidos, que após ser absorvido no estômago e
44 no intestino delgado (JUNG; NAMKOONG, 2014), cerca de 90% é quimicamente
45 transformado no fígado, pois é onde se encontra maior quantidade das enzimas capazes de
46 metabolizá-lo (MINCIS; MINCIS, 2011). De acordo com a Organização Pan Americana de
47 Saúde (OPAS, 2020), o álcool é uma substância psicoativa capaz de causar dependência e seu
48 uso nocivo é um potencial gerador de mais de 200 doenças e lesões, que são influenciadas
49 também por fatores fisiológicos. A ingestão crônica de etanol produz uma variedade de
50 modificações sistêmicas, incluindo cirrose hepática, hipoproteinemia, ascite, anemia
51 macrocítica, alterações neurológicas, deficiências vitamínicas (LARATO, 1972; TIRAPELLI
52 *et al.*, 2001), além do desenvolvimento de distúrbios mentais e comportamentais como a
53 dependência química (OPAS, 2020).

54 O consumo de bebidas alcoólicas está presente na humanidade há milhares de anos e, a
55 partir da Idade Média, com o surgimento da destilação, teve sua produção intensificada
56 (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Tendo como fórmula química $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, o etanol apresenta
57 consistência líquida, e sua cor pode variar de transparente a escuro ou quase opaco (LIEBER;
58 ABITTAN, 1999; VIEIRA, 2012). A partir da oxidação desta molécula, há um aumento da
59 produção de radicais livres, gerando um estado de stress oxidativo no organismo (REINKE *et*
60 *al.*, 1997).

61 Assim como a exposição excessiva à radiação solar, uso de tabaco, poluição ambiental,
62 ingestão de alimentos não saudáveis e sedentarismo, existem outros mecanismos que originam
63 radicais livres em órgãos vitais, podendo ser mecanismos não enzimáticos, como o mau
64 funcionamento da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (GYAMFI *et al.*, 2012;
65 MANTENA *et al.*, 2008) e mecanismos enzimáticos que envolvem a enzima NADPH oxidases
66 (KONO *et al.* 2000) e a enzima CYP2E1 (LU; CEDERBAUM, 2008).

67 Além da enzima álcool desidrogenase, o nosso organismo também utiliza da ação
68 enzimática da CYP2E1 tanto no fígado, bem como nos rins. Decorrente de estudos foi possível
69 descobrir que a indução do CYP2E1 é mais vigorosa nos rins em comparação com o fígado

70 (ROBERTS *et al.*, 1994; ZERELLI *et al.*, 1995). Essa indução provocou nos rins episódio de
71 estresse oxidativo que foi capaz de modificar os fosfolipídios nas membranas celulares. Essa
72 modificação gera um sinal de alerta para as células do nosso organismo, que por sua vez,
73 trabalham ativando as células imunes conhecidas como granulócitos neutrófilos. A ativação
74 dessas células agrava expressivamente o estresse oxidativo, promovendo um ciclo vicioso
75 (LATCHOUMYCADANE *et al.* 2015).

76 De acordo com Tirapelli e seus colaboradores (2001), o álcool também pode afetar
77 vários órgãos do trato intestinal como esôfago, estômago, intestino delgado, pâncreas e fígado.
78 Ademais, seu consumo excessivo está associado ao desenvolvimento de inúmeras doenças que
79 podem levar à óbito (CAO *et al.*, 2015). Capaz de desencadear desequilíbrio na concentração
80 de antioxidantes e pró-oxidantes nos rins, mediante a redução de antioxidantes, o etanol causa
81 danos oxidativos, gerando danos celulares, necrose, apoptose e inflamação local (PERICO *et*
82 *al.*, 2004).

83 Também conhecido como Síndrome de Dependência do Álcool (SDA), o alcoolismo é
84 um transtorno que se adquire com o tempo e que depende da interação de fatores biológicos e
85 culturais (GIGLIOTTI; BESSA, 2004). Sendo reconhecido como um importante problema de
86 saúde pública, é uma doença primária adquirida em decorrência da ingestão de álcool durante
87 anos, que pode ter sua manifestação modificada por fatores como a predisposição genética, a
88 constituição psíquica do indivíduo e o contexto sociocultural e econômico em que o indivíduo
89 está inserido (CARNEIRO *et al.*, 2005).

90 O consumo exacerbado de bebidas alcólicas afeta a sociedade tanto de forma direta
91 como de forma indireta, visto que, além de provocar danos morais e o desenvolvimento de
92 doenças cardiovasculares, diabetes e câncer possui ligação com o aumento dos custos em
93 mecanismos do sistema de saúde, previdenciário, auxilia na perda de produtividade do trabalho
94 e desemprego (CAO *et al.*, 2015). Afinal, o álcool se torna o centro prioritário na vida do
95 sujeito, transferindo as demais atividades para segundo plano (LARANJEIRA; REIS, 2009).

96 Jellinek (1960) relata que nem todos os usuários de bebidas alcólicas são considerados
97 dependentes, existindo diferentes tipos de alcoolismo que transitam dos mais moderados até os
98 mais severos. O que define o nível de alcoolismo é a frequência e a quantidade ingeridas pois
99 é a utilização contínua que aumenta a tolerância do organismo ao álcool, se fazendo necessário
100 ingerir cada vez mais para se alcançar o efeito da embriaguez (JELLINEK, 1960).

101 A ingestão do etanol também está associada com a liberação da dopamina,
102 neurotransmissor responsável pela sensação de bem-estar e prazer, que é armazenada nas
103 vesículas dos terminais pré-sinápticos para ser liberada na fenda após um estímulo neuronal,
104 direcionando o indivíduo a buscar consumir bebidas alcóolicas excessivamente (BRODAL
105 1997). Vale ressaltar, que independente do consumo ser moderado ou abusivo, por se referir
106 ao uso de uma substância psicoativa, pode originar diversas complicações físicas ou psíquicas
107 (MANGUEIRA *et al.*, 2015). Dentre os sintomas físicos, são apresentados os tremores, câibras
108 ou parestesias, náuseas e vômitos, taquicardia e hipotensão ortostática. Os sintomas psíquicos
109 são ansiedade, humor depressivo, irritabilidade e insônias (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

110 Em contrapartida, o consumo de etanol está diretamente associado à aquisição e
111 replicação da hepatite C, no qual o álcool, ao se associar com o vírus C, se torna potencial
112 acelerador da fibrose. Além disso, por ser prioritariamente metabolizado no fígado, pode
113 aumentar o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular (MINCIS; MINCIS, 2011).

114 A OMS divulgou em 2016 dados referentes ao abuso de álcool, que constatou que 4,2%
115 da população brasileira faz abuso ou é dependente do álcool, sendo a maioria homens
116 equivalendo a 6,9% e 1,6% composto por mulheres. Divulgado em 2018, também pela OMS,
117 cerca de 3 milhões de mortes mundiais por ano, o que equivale a 5,3% de todas as mortes,
118 resultam do uso nocivo do álcool. Agora por uma perspectiva americana, o consumo de álcool
119 entre o período de 2013 a 2015, foi motivador de cerca de 85 mil mortes anuais. Vale salientar
120 que o consumo de álcool nas Américas é 25% superior à média de consumo global (OPA/OMS,
121 2021). Isso reforça, mais uma vez, que o alcoolismo se enquadra como vilão a saúde pública,
122 não apenas no Brasil, mas em vários outros países (SILVA *et al.*, 2009).

123 **1.2 Metabolismo do álcool**

124 A molécula de etanol é solúvel em água e possui solubilidade lipídica moderada. Após
125 a ingestão oral, o etanol é absorvido no trato gastrointestinal por difusão (ELAMIN *et al.*,
126 2013). Até que a molécula de álcool seja totalmente quebrada, é necessário uma série de
127 reações químicas. No fígado, que é o principal responsável por sua metabolização, ocorre
128 diversas reações oxidativas para a obtenção do acetaldeído como produto da metabolização do
129 álcool. Durante esta reação, um próton de hidrogênio (H⁺) é removido do álcool e transferido
130 para uma molécula de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) que, por sua vez, é reduzida
131 em NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida). O NADH fornece um alto valor
132 energético, podendo participar também de outras reações, passando o H⁺ para outros

133 compostos. A oxidação do álcool ocorre através de três sistemas enzimáticos que são: via
134 desidrogenase alcoólica, sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS) e catalase
135 (VIEIRA, 2012).

136 Cada uma dessas vias citadas produz um distúrbio metabólico tóxico e específico, na
137 qual, todas as três vias resultam na originação de acetaldeído, um metabolito cuja toxicidade é
138 elevada (BRUHA *et al.*, 2012). O acetaldeído, metabolito altamente reativo é responsável por
139 muitas ações tóxicas e lesões teciduais, que foi produzido é oxidado para acetato
140 predominantemente por ação da enzima aldeído desidrogenase-2 (ALDH2) que está localizada
141 principalmente na mitocôndria hepática. Para ser transformado em Acetil-CoA, o acetato entra
142 na corrente sanguínea e sofre ação da enzima acil-CoA sintase (FORTEA *et al.*, 1999) e,
143 mediante essa conversão, ocorre a formação da adenosina monofosfato (AMP) a partir da
144 molécula de ATP (VIEIRA, 2012).

145 Após sua conversão, a acetil-CoA entra no ciclo de Krebs para se tornar dióxido de
146 carbono e água. Por possuir prioridade para ser metabolizado, o acetato tem capacidade de
147 inibir a oxidação lipídica. Dessa forma, se torna uma opção de energia que não pode ser
148 estocada no organismo, causando alterações metabólicas, sendo potencial causador de
149 obesidade e esteatose hepática (KACHANI *et al.*, 2008). Vale salientar que, a adenosina
150 monofosfato, que foi obtida em função da conversão do acetato em acetil-CoA, pode ser
151 convertida novamente em ATP ou em purinas e ácido úrico (VIEIRA, 2012).

152 Além de estar presente no fígado, a ADH (álcool desidrogenase) também é encontrado
153 no intestino e estômago (ADH7). Comparada a ADH hepática, a ADH gástrica, mesmo tendo
154 menor afinidade, possui maior capacidade oxidativa do etanol, podendo também limitar a
155 biodisponibilidade do álcool no organismo. Quanto maior for a ingestão de álcool, maior será
156 a concentração de moléculas de ADH7, gene que codifica a ADH, no estômago em menores
157 períodos de tempos (BUCHO, 2012). Ainda segundo Bucho, o jejum é também fator que inibe
158 ou reduz a atividade do ADH, fato que explica a razão pela qual o etanol ser mais tóxico quando
159 consumido com o estômago vazio, de modo que, a presença de alimentos no estômago diminui
160 a velocidade de absorção de etanol e aumenta a atividade da ADH7 gástrica.

161 O sistema microsomal de oxidação de etanol assume papel importante, principalmente
162 quando os níveis de consumo são elevados, derivado do consumo crônico de bebidas
163 alcólicas. A enzima citocromo P450 (CYP2E1) converte o álcool em acetaldeído,
164 necessitando de gasto de energia. Nesta reação há a conversão de NADPH, um próton e

165 oxigênio em NADP⁺ e água, gerando como bioprodutos radicais livres que quando
166 acumuladas, geram estresse oxidativo (ZAKHARI, 2006). As espécies reativas de oxigênio
167 (ERRO) são responsáveis pela ativação de fatores de transcrição redox-sensíveis, como o fator
168 nuclear kappa B (NFkB), promovendo um perfil pró-inflamatório (GRAMENZI *et al.*, 2006).

169 A última via de metabolização do etanol é mediada pela enzima catalase. Esse sistema
170 entra em ação quando há o consumo de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) que é transformado
171 em água, não havendo produção de ATP. A catalase é responsável por menos de 2% da
172 metabolização do etanol. Após todo processo, na fase final, com a quebra do ATP em AMP, o
173 acetato é convertido em acetil-CoA, que por sua vez, poderá entrar no ciclo do ácido cítrico se
174 transformando também em dióxido de carbono e água (JÚNIOR, 1998).

175

176 **1.3 Efeitos do álcool nos rins**

177 Os rins são dois órgãos grandes em formato de feijão, situados retroperitonealmente na
178 cavidade abdominal posterior, apresentando em corte frontal. O peso de cada rim pode variar
179 entre homens e mulheres dependendo da idade do indivíduo, sendo em um homem adulto de
180 125g a 170g e de 115g a 155g em uma mulher adulta (TISHER; MADSEN, 1996). A olho nu,
181 é possível observar duas regiões distintas dos rins: o córtex, porção externa castanho
182 avermelhado, e a medula, porção interna muito mais clara (TISHER; MADSEN, 1996;
183 AUGHEY; FREY, 2001).

184 Os néfrons são as unidades funcionais dos rins atuando na filtração e retorno de
185 substâncias úteis do sangue, evitando suas eliminações e na remoção de resíduos metabólicos,
186 ou seja, além de produzirem urina também auxiliam na manutenção da homeostasia
187 (MESCHER, 2013). Os néfrons consistem em duas partes, o corpúsculo renal, composto por
188 glomérulo e capsula glomerular (de Bowman), e o sistema de túbulos renais (MESCHER,
189 2013). O rim filtra o plasma e remove substâncias desnecessárias e nocivas para o nosso
190 organismo, sendo assim, possui a função de manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico do
191 organismo eliminação de substâncias pela urina (COTRAN *et al.*, 1996; AUGHEY; FREY,
192 2001). Assim como a ureia e creatina, o EtOH, componente de bebidas alcoólicas, após
193 passagem hepática, também é uma das substâncias eliminadas através da urina (MESCHER,
194 2013).

195 O néfron exerce sua função mediante quatro etapas principais: filtração, reabsorção,
196 secreção e excreção. A filtração do sangue ocorre no corpúsculo renal do néfron para formação
197 da urina primária (ultrafiltrado), através de uma barreira especial de filtração seletiva, filtrando
198 a água e os solutos do sangue que passam pelos capilares glomerulares. O ultrafiltrado
199 glomerular é coletado pelo espaço glomerular chegando até os túbulos renais. A reabsorção e
200 a secreção são atividades que ocorrem no sistema tubular renal dos néfrons e consistem no
201 ajuste das substâncias que são excretadas e mantidas no corpo respectivamente. Quando ocorre
202 o processo de reabsorção, os metabólitos voltam para os capilares que circundam o néfron, já
203 no processo de secreção, a água e as moléculas deixam os capilares peritubulares, seguindo
204 para o filtrado da urina e posteriormente sendo excretado do rim através dos ureteres
205 (MESCHER, 2013).

206 O álcool e seus metabólitos são removidos pelos rins e excretados na urina (DAS
207 KUMAR; VASUDEVAN, 2008) e por essa razão, o consumo de bebidas alcoólicas está
208 diretamente relacionado com o desenvolvimento de insuficiência renal crônica, visto que,
209 grandes concentrações de EtOH são capazes de interromper a função dos túbulos renais
210 (CECCHIN; DE MARCHI, 1996; DAS KUMAR; VASUDEVAN, 2008), causam
211 atrofiamento dos glomérulos e corpúsculos renais, ademais originam redução significativa do
212 volume dos glomérulos (LEAL *et al.*, 2017).

213 O consumo de bebidas alcoólicas faz parte da história há milhares de anos e, a partir da
214 Idade Média, ganharam maior concentração de etanol e tiveram sua produção intensificada
215 (OLIVEIRA *et al.*, 2012). A maior constância do uso de álcool pode levar a diversos efeitos
216 sobre os rins e em grandes quantidades podem causar a síndrome de necrose tubular aguda,
217 caracterizada por lesão renal decorrente de lesão tubular aguda e disfunção (BATISTA *et al.*,
218 2010). O excesso de radicais livres influencia no estresse oxidativo estando envolvido no
219 desenvolvimento de várias doenças renais (RODRIGO; RIVERA, 2002).

220 Para mais, o alcoolismo está associado a anormalidades nos túbulos renais, levando a
221 uma disfunção tubular, causando redução na capacidade de reabsorção máxima da glicose, no
222 limiar renal para excreção de fosfato, aumento na excreção fracionada de 2-microglobulina,
223 ácido e magnésio, causa acidificação renal e aminoacidúria, comprometendo a concentração
224 urinária, favorecendo uma redução generalizada na capacidade de reabsorção das células
225 tubulares (CECCHIN; MARCHI, 1996).

226 Os níveis séricos de creatinina e ureia são fatores utilizados para avaliar a taxa de
227 filtração glomerular (LACVET, 2019). A creatinina é o indicador principal da função renal,
228 cuja elevação de seus níveis no sangue indica lesão nos néfrons funcionantes (AL-HABORI *et*
229 *al.*, 2002). Além da creatinina, a ureia também é utilizada para avaliar o índice de filtração
230 glomerular (LACVET, 2019). É interessante evidenciar que a concentração de ureia no sangue
231 pode variar com a ingestão proteica, desnutrição, sangramento gastrintestinal e o uso de
232 medicamentos, como os corticosteroides (RIELLA, 1996).

233 Devido ao aumento da pressão arterial e captação do cálcio livre e aórtico pelas
234 plaquetas, foi possível constatar que o consumo de EtOH causa uma série de alterações
235 vasculares nos rins. Desse modo, gera a hiperplasia das células musculares lisas, a partir do
236 espessamento da parede e redução do lúmen de artérias e arteríolas renais. Por outro lado, no
237 caso de crianças submetidas ao álcool durante o desenvolvimento no período gestacional, o
238 álcool tem poder de desencadear nos rins anomalias estruturais e funcionais (CECCHIN;
239 MARCHI, 1996)

240 Decorrente de pesquisas realizadas com pacientes diagnosticados com insuficiência
241 renal e hipertensão arterial, foi possível constatar que os indivíduos apresentaram relação direta
242 do hábito alcoolista com as modificações fisiológicas e morfológicas dos rins. Por outra lado,
243 um estudo realizado com ratos machos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, na qual
244 possuíam 50 dias de idade, submetidos ao alcoolismo experimental, demonstrou resultados
245 importantes, evidenciando a presença de vacuolização em células de túbulo renal, diminuição
246 do espaço na cápsula de Bowman e redução da espessura cortical (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

247 **1.4 Malefícios do consumo de álcool no desenvolvimento embrionário e fetal**

248 Mesquita e Segre (2009) confirmam que houve uma crescente nos índices de consumo
249 de álcool, especialmente entre a população feminina. Apesar disso, a relação de uso de bebidas
250 alcoólicas entre os homens é maior, sendo de três homens consumidores de álcool para uma
251 mulher. Ao longo dos anos, evidenciou-se que a população feminina tem iniciado cada vez
252 mais cedo esta relação com o álcool, quando comparada à população masculina.

253 Diversas pesquisas já feitas assumem os problemas nocivos decorrentes da ingestão
254 crônica do álcool (ROMANO; LARANJEIRA, 2004). As mulheres são consideradas mais
255 vulneráveis de sofrerem com o desencadeamento de futuras complicações clínicas e maior risco
256 de morte, assim como, maiores índices de desenvolvimento de doenças hepáticas, mesmo que

257 seu consumo de bebidas alcoólicas não seja muito elevado e por menor período (OLIVEIRA
258 *et al.*, 2012).

259 Foi possível observar que, mesmo ambos possuindo mesmo peso e ingerindo
260 quantidades idênticas de álcool, os acometimentos negativos na mulher foram maiores que nos
261 homens, devido a capacidade do organismo feminino de grande absorção, também devido ao
262 fato de apresentar maior quantidade de gordura corpórea e menor quantidade de água corpórea,
263 e em consequência da menor atividade da enzima álcool-desidrogenase (DE VIDO;
264 BOGUNOVIC; WEISS, 2015). Decorrente desses fatores, há maior biodisponibilidade do
265 etanol, resultando em maior concentração de álcool no sangue feminino o que reflete em uma
266 possível intoxicação com ingestão de apenas metade da quantidade de etanol ingerida pelo
267 homem, mesmo que ambos possuam mesmo peso e que ingiram quantidades idênticas
268 (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

269 Romano e Laranjeira (2004) também descrevem que o consumo de bebidas alcoólicas
270 durante a gestação ou até para mulheres que desejam engravidar, é um problema de dimensão
271 maior que a síndrome de dependência alcoólica pois além de afetar a criança e sua família, gera
272 transtornos a toda a comunidade.

273 Existe uma série de fatores genéticos da mãe e do próprio feto que influenciam
274 expressivamente, desempenhando papel importante, nas manifestações da exposição pré-natal
275 ao álcool (GRINFELD, 2009). Estudos têm comprovado que a dieta e o estilo de vida da
276 progenitora têm influências diretas na saúde do recém-nascido a longo prazo (SANTO, 2015),
277 idade da mulher e ambiente socioeconômico em que se encontram também são fatores
278 importantes (GRINFELD, 2009). Os efeitos deletérios que atingem a criança, causados pela
279 ingestão do álcool, são permanentes e o indivíduo acometido sofrerá suas consequências até o
280 fim da vida. Na criança e no adolescente causam alterações comportamentais; transtorno do
281 déficit de atenção e hiperatividade; dificuldades na escolaridade; tendência à dependência
282 química; transtornos psiquiátricos, além de uma redução no período de vida média, passando a
283 ser até de 34 anos (GRINFELD, 2009).

284 Por outro lado, as bebidas alcoólicas são consideradas pelo Ministério da Saúde
285 americano como droga anestésica e sedativa, que pode ser transferida para o leite materno, a
286 partir do consumo de 1g/kg/dia (BURGOS, 2004). Cerca de 2% do álcool ingerido pela
287 progenitora é transferido para o bebê através do leite, levando em torno de 30 a 60 minutos
288 para seus efeitos serem manifestados, causando redução no período de sono, redução na

289 movimentação dos olhos e modificação de outros movimentos corpóreos (MESQUITA;
290 SEGRE, (2010).

291 Mesquita (2010) também cita que o consumo materno de álcool durante 3 a 4 horas
292 gera, em média, à diminuição de 20% da ingestão de leite pela criança, isso porque, o álcool
293 causa no organismo feminino uma diminuição na produção da ocitocina materna, hormônio
294 esse que, dentre outras funções, é responsável pela ejeção do leite materno durante o período
295 de amamentação. Consequentemente, a queda da ejeção de leite acarreta a diminuição da
296 ingestão pelo bebê (MESQUITA, 2010).

297 Um aleitamento ideal, que é influenciado pelo estado nutricional materno, suspensão
298 de fumo, bebidas alcoólicas, determinados medicamentos e redução de estresse, é de suma
299 importância para o recém-nascido, visto que, durante os seis primeiros meses de vida, sua
300 nutrição se deve exclusivamente do leite materno. Ademais, a criança necessita de peso maior
301 que 3 kg, tempo de sucção maior que 15 minutos e alta frequência de mamadas, evidenciando
302 como o aleitamento inadequado pode gerar inúmeras consequências (BURGOS, 2004).

303 Sabe-se ainda que, existem enzimas fetais e maternas com a função de eliminar o álcool
304 para o líquido amniótico, isso faz com que a criança fique submetida a uma ação muito
305 prolongada do álcool ainda no saco amniótico (GRINFELD, 2009). Portanto, o período
306 gestacional é considerado um momento crítico na vida de uma mulher, pois além de precisar
307 sofrer diversas alterações fisiológicas para que o organismo esteja preparado para nutrir e gerar
308 uma criança, também se faz necessário atenção dobrada com o feto e com a mãe, visto que, a
309 saúde da gestante influencia diretamente na saúde do feto, no que diz respeito à alimentação,
310 ao consumo de álcool e ao uso de medicamentos que podem influenciar no período gestacional
311 (MOIMAZ *et al.*, 2006).

312 Estudos foram realizados para tentar compreender quais seriam as razões para as quais
313 gestantes fazem consumo de bebidas alcoólicas mesmo estando grávidas. A literatura aponta
314 que há associação entre consumo de álcool na gestação e ausência de companheiro fixo. Além
315 disso, fatores como baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico e gravidez indesejada
316 possuem relação direta com o alcoolismo (FREIRE 2005). Por fim, gestações não planejadas
317 contribuem para a demora do reconhecimento das mesmas, permitindo que muitas mulheres se
318 envolvam em comportamentos de risco como o consumo de álcool sem ter conhecimento da
319 gestação (LEPPER, 2016).

320 Mediante dados fornecidos pela CDC (Centers for Disease Control and Prevention), os
321 efeitos do etanol que acometem o embrião e feto, agrupados e conhecidos por o Desordens do
322 Espectro Alcoólico Fetal (DEAF), são: os Defeitos de Congênitos Relacionados ao Álcool
323 (DCRA), Desordens de Neurodesenvolvimento Relacionadas ao Álcool (DNRA) e a Síndrome
324 Alcoólica Fetal (SAF) (CDC, 2019). A DNRA está relacionada com o desdobramento de
325 distúrbios mentais, alterações funcionais ou cognitivas, dificuldades de aprendizagem, de
326 controle dos impulsos, de atenção e de memória (MATTA *et al.*, 2008; RODRIGUES, 2014).
327 Já os efeitos da DCRA estão ligados com alterações físicas como malformações cardíacas,
328 renais, ósseas, auriculares e oftalmológicas, e anomalias faciais. As malformações renais
329 incluem os rins em ferradura, a duplicação uretral e aplasia/hipoplasia e/ou displasia renais
330 (RODRIGUES, 2014).

331 A síndrome alcoólica fetal (SAF), é uma das teratogênicas mais grave que acomete o
332 feto decorrente do consumo crônico de álcool durante a gestação. Essa síndrome compreende
333 nas alterações no sistema músculo esquelético, deficiência no crescimento intrauterino, déficits
334 mentais e cognitivos, abstinências e problemas cardíacos e pulmonares (PENA *et al.*, 2017),
335 além de causar alterações nas características faciais (MESQUITA; SEGRE, 2010).

336 Grinfeld (2009) diz que a SAF contribui para o aumento da taxa de mortalidade infantil,
337 isto porque, ser acometido pela síndrome pode aumentar em 3 a 7 vezes o risco de ocorrer a
338 síndrome da morte súbita infantil (sudden infant death syndrome). Cerca de 33% das crianças
339 nascidas que foram submetidas ao álcool durante o período gestacional, cuja genitora ingeria
340 mais de 150g de etanol por dia, desenvolveram anomalias articulares e alterações na
341 coordenação motora, malformação cardíaca e redução da capacidade intelectual, além de um
342 retardo no crescimento intrauterino (OLIVEIRA; SIMÕES, 2007).

343 Vale ressaltar que, muitos estudos consideram os efeitos deletérios causados à prole de
344 mães que tiveram um consumo frequente de álcool como o problema mais trágico
345 (MESQUITA; SEGRE, 2009), porém, além disso, mesmo as crianças na qual a genitora
346 consumia moderadamente bebida alcoólica, podem apresentar características de abstinência,
347 apresentando sinais como: agitação, deficiência de sucção durante o aleitamento, irritabilidade,
348 sudorese e padrões anormais de sono (OLIVEIRA; SIMÕES, 2007).

349 O etanol, além de possuir facilidade em atravessar as membranas celulares, também
350 chega aos tecidos do feto devido a barreira placentária ser completamente permeável a esta
351 substância, fazendo com que a taxa alcoólica no sangue do feto seja semelhante à da mãe, uma

352 vez, através do fluxo sanguíneo, ocorre difusão devido a diferença de concentração
353 (RODRIGUES, 2014). Mesmo que haja enzimas maternas e fetais que eliminem o álcool para
354 o líquido amniótico (GRINFELD, 2009), apenas a mãe consegue fazer a metabolização da
355 molécula de etanol, em razão da ausência da enzima Álcool desidrogenase (ADH) no
356 organismo do feto (RODRIGUES, 2014). Deste modo, o feto acaba sendo submetido a
357 exposição de altas concentrações alcoólicas por tempo prolongado, até que a da progenitora
358 diminua para ocorrer à difusão no sentido inverso (RODRIGUES, 2014). Outro fato que
359 implica na exposição do feto ao álcool é a vasoconstrição da placenta e cordão umbilical,
360 dificultando o fluxo sanguíneo e aumentando o tempo de exposição, podendo levar até três
361 horas para o etanol ser eliminado do líquido amniótico (BURD *et al.*, 2007).

362

363 **1.5 Melatonina e seus efeitos no organismo e rins**

364 A melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina é um hormônio produzido principalmente
365 pela glândula pineal, situada na região central do cérebro entre os dois hemisférios cerebrais
366 no teto do terceiro ventrículo (GUERRERO, 2007; MAGANHIN, 2008; NETO; CASTRO,
367 2008), e que tem ação direta sobre excreção de substâncias como o cortisol e a adrenalina,
368 atuando sobre os ciclos de atividade-reposo e sono-vigília, auxiliando no controle de estresse
369 e inflamações. Além de possuir efeito neuroprotetor e neuromodulador, também está
370 diretamente relacionada à regulação do ciclo circadiano, regulação imune e cardiovascular,
371 atividade pró-oxidante e antioxidante e gastroproteção (JUNIOR *et al.*, 2019).

372 A síntese da melatonina é regulada pelo núcleo supraquiasmático, centro primário de
373 regulação do ritmo circadiano, isto porque, está sincronizado com o ciclo claridade/escuridão
374 (GUERRERO, 2007; BOTAS, 2014). O aminoácido triptofano é extremamente importante na
375 síntese de melatonina, visto que, ele é transformado em serotonina a partir das células da
376 glândula pineal, mediante reações de hidroxilação e carboxilação. Agora, na ausência de luz, a
377 enzima N-acetiltransferase age nessa etapa do processo dando origem à N-acetilserotonina, que
378 sofre a ação da enzima hidroxindol-O-metil transferase (HIOMT) originando a melatonina
379 (MAGANHIN, 2008; BOTAS, 2014).

380 Apesar da glândula pineal ser a principal sintetizadora e secretora da melatonina,
381 também existe a melatonina extra-pineal, que pode ser produzida na retina, na placenta
382 humana, medula óssea e em células de defesa, estando muitas vezes vinculada a funções

383 parácrinas e antioxidantes (TAMURA, 2009). Assim como o etanol, a melatonina também
384 possui propriedades que dá a capacidade de se difundir pelas membranas, conseguindo realizar
385 funções antioxidantes, interagir com receptores nucleares e impedir que o cálcio-calmodulina
386 se comunique com proteínas alvo. Sua atuação ocorre por meio de seus três receptores próprios
387 (MT1, MT2 e MT3) (MAGANHIN, 2008; TAMURA, 2009).

388 Em estudos feitos com camundongos, pode-se observar que a melatonina e seus
389 metabólicos, agem protegendo a oxidação de DNA, lipídios e proteínas, evitando destruição
390 mitocondrial e lisossomal no tecido renal durante a intoxicação por etanol (KURHALUK.
391 TKACHENKO; LUKASH, 2020). Também atuam como limpadores de radicais livres,
392 limitando o aumento do estresse oxidativo (MAHIEU *et al.*, 2009), e por mecanismos
393 antioxidantes, promove citotoxicidade e apoptose em células tumorais, além de proteger células
394 saudáveis de degradação (PARIENTE *et al.*, 2017). Por possuir propriedade anfifílica, a
395 melatonina penetra facilmente as membranas celulares e atua removendo os radicais livres.
396 Também promove, por meios indiretos, a capacitação das membranas em resistir ao dano
397 oxidativo, preservando sua eficiência (SOUZA; MORAIS, 2016).

398 Foram descritos receptores de melatonina em alguns subgrupos linfocitários e a
399 diminuição da produção de IL-3 e IL-6, que são marcadores de resposta inflamatória, em
400 pacientes com Lúpus eritematoso, auxiliando a melhora no grau da disfunção renal. A partir de
401 estudos realizados nos rins, foi possível constatar que o uso de melatonina em tratamentos
402 promove melhorias nos fatores de estresse oxidativo, marcadores inflamatórios, funções renais
403 e alterações histopatológicas (ERDEMLI *et al.*, 2020).

404 É importante ressaltar que, durante a gestação a melatonina materna passa livremente
405 pela barreira placentária chegando ao feto, sendo a única fonte de melatonina fetal (ALVES,
406 1998), exercendo seu papel na proteção contra o estresse oxidativo e na regulação de ritmos
407 biológicos (THOMAS *et al.*, 2002; REITER *et al.*, 2013). Nas primeiras semanas pós-natal, o
408 nível de melatonina no sangue da criança ainda é muito baixo, porém há possibilidade de que
409 a melatonina seja transferida para o recém-nascido através do leite materno (ALVES *et al.*,
410 1998; CARPENTIERI *et al.*, 2012).

411 Existem medicamentos específicos para o tratamento de doenças causadas pelo
412 consumo crônico de bebidas alcoólicas, porém alguns remédios, quando associados ao álcool,
413 podem ocasionar diversos efeitos colaterais (REIS *et al.*, 2014). Devido a isto, o uso da

414 melatonina tem sido proposto como agente terapêutico para prevenir e remediar os danos
415 causados por radicais livres em órgãos como fígado e rins (BONA, 2014; SOUZA, 2018).

416 **ABSTRACT**

417 Over the years, the use of alcoholic beverages by women has increased considerably, including
418 around 15.2% of Brazilian pregnant women, which can cause serious damage to the fetus such
419 as intrauterine growth deficiency, changes in the musculoskeletal system, mental and cognitive
420 deficits and heart, kidney and lung problems. Women have a lower amount of body water
421 compared to men, allowing a greater concentration of alcohol in the body, in addition to lower
422 levels of ethanol metabolizing enzymes, being subject to its harmful effects for a prolonged
423 period of time. On the other hand, melatonin is a hormone targeted by research that has
424 highlighted its importance for improvements in oxidative stress, inflammatory markers, kidney
425 functions and histopathological changes. Furthermore, it has a great capacity to reduce damage
426 by free radicals and stimulate the action of antioxidant enzymes, protecting nuclear and
427 mitochondrial DNA from degradation. Therefore, the present work aimed to evaluate whether
428 melatonin has a role in preventing the harmful effects caused by chronic alcohol consumption
429 on the kidneys of rat offspring. For this, 15 albino rats (*Rattus norvegicus albinus*), from the
430 Wistar lineage, weighing approximately 250 ± 30 g were used. Females that presented three
431 consecutive regular estrous cycles were selected for mating and separated for the experiment,
432 with the purpose of forming the following groups: Control - offspring of rats that did not receive
433 alcohol; Alcohol - baby rats that have ingested alcohol; Alcohol + Honey - puppies of rats
434 subjected to alcohol consumption and simultaneously treated with melatonin. Ethyl alcohol
435 was administered to rats during pregnancy and lactation via intragastric gavage at a dosage of
436 3g/kg of alcohol. Melatonin was administered in daily injections of 0.8 mg/kg intraperitoneally.
437 Twelve 60-day-old puppies were used per group, whose organ was fixed in 10% buffered
438 formalin and went through routine histological steps to obtain results from the evaluation of
439 histological slides. Morphometric, histological, histochemical and biochemical analyzes were
440 performed using H.E and Mallory trichrome staining. The results observed were the absence
441 of capsular space, that is, glomerular atrophy and a decrease in the lumen of the convoluted
442 tubules in the kidneys of animals in the Alcohol group, while such changes were not observed
443 in the Control and Alcohol + MEL groups. There was a decrease in the organosomatic index
444 in the kidneys of puppies that received alcohol in relation to the Control and Alcohol + Honey
445 groups. Analysis of kidney injury markers revealed a significant increase in creatine and urea
446 in animals subjected to alcohol. As a result of the quantitative analysis of collagen fibers, a
447 significant increase in the kidneys of animals in the Alcohol group was revealed in relation to
448 the other groups, mainly around blood vessels and glomeruli. Therefore, we can conclude that
449 melatonin acted to prevent the harmful effects on the offspring's kidneys caused by chronic
450 alcohol consumption during pregnancy.

451 **Keywords:** alcoholism; prevention; deleterious; kidneys

452 INTRODUÇÃO

453 Desde a antiguidade, o álcool tem sido presente ao longo dos anos e se tornou uma das
454 substâncias psicoativas de maior uso pela população em todo o mundo. A cerveja e o vinho
455 eram usados como fonte diária de líquidos, nutrientes e calorias, tendo em vista, que possuíam
456 baixo teor alcoólico. Tudo mudou por volta do século XIX, quando, devido ao tratamento da
457 água, as bebidas alcoólicas deixaram de ser diluídas e o álcool passou a ser destilado e
458 consumido de forma socialmente (KATZUNG, 2005). As bebidas alcoólicas são classificadas
459 em: vinho, cerveja e os destilados, contendo, respectivamente, 11%, 4% e 50% de etanol em
460 sua composição (SILVA, 2000).

461 Devido ao seu valor social e econômico, mesmo apresentando inúmeros riscos para a
462 saúde, o etanol passou a ser muito comercializado, se tornando uma droga lícita de fácil acesso
463 (SILVA, 2000). Cerca de 5% da população adulta é dependente de bebidas alcoólicas, cujo
464 muitos destes usuários foram acometidos pelos efeitos deletérios que o abuso de álcool causa
465 (GRAEFF, 1995).

466 Entre suas consequências, podemos destacar que o etanol causa toxicidade a outros
467 órgãos como cérebro, trato gastrointestinal, coração e fígado. Em virtude do seu consumo
468 exagerado, o álcool pode causar o que chamamos de desnutrição primária, ou seja, quando há
469 uma substituição de nutrientes pelo álcool, e a desnutrição secundária, nesse caso, por razão de
470 má digestão ou absorção dos nutrientes (SOARES *et al.*, 2010).

471 Por intermédio do seu metabolismo, o etanol origina substâncias de alta reatividade,
472 como o acetaldeído e radicais livres, que são capazes de comprometer severamente o
473 organismo (LIEBER, 2005). Em virtude de promover alterações da motilidade esofágica e
474 ocasionar alterações epiteliais do esôfago, a ingestão de álcool aumenta o risco de
475 desenvolvimento de câncer de esôfago e de lesões precoces (MARTINS, 2013). Outro efeito
476 negativo, é o acometimento do estômago, na qual, o EtOH causa reações como a inapetência,
477 pois, por ser uma substância energética, passa sensação de saciedade. Também pode-se citar
478 distúrbios gastrintestinais (SANTORUM *et al.*, 2010) e doenças hepáticas, tais como, esteatose
479 alcoólica, hepatite alcoólica e cirrose (LONGO *et al.*, 2012).

480 Em estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2012), pôde-se analisar a relação do
481 alcoolismo com o sistema renal, onde demonstrou modificações na integridade do tecido renal
482 causando afecções graves. Além disso, foi possível realizar análises histológicas dos rins dos

483 animais expostos ao alcoolismo, cujo foi constatado a presença de vacuolização em células de
484 túbulo renal, diminuição do espaço na cápsula e redução da espessura cortical (OLIVEIRA *et*
485 *al.*, 2012). Decorrente de pesquisa realizada por Cooper (2007), ficou em evidência a ligação
486 entre o uso crônico de álcool e o desenvolvimento de disfunções renais, isso porque,
487 demonstrou redução do volume urinário dos ratos.

488 Atualmente, o índice de mulheres usuárias de bebidas alcoólicas tem demonstrado
489 grande crescente. O que preocupa é o aumento do abuso do álcool por mulheres durante o
490 período gestacional, sendo, aproximadamente, 10% de gestantes (POPOVA *et al.*, 2017). É
491 necessário salientar que, o etanol é solúvel em água e possui solubilidade lipídica moderada
492 (ELAMIN *et al.*, 2013), dessa maneira, consegue atravessar as membranas celulares, incluindo
493 a barreira amniótica. Apesar da metabolização do álcool no sangue e no leite serem diferentes,
494 o etanol também pode ser transferido para o bebê através da amamentação, expondo o recém-
495 nascido à substância. Contudo, a qualidade do leite pode não ser alterada pela presença do
496 etanol em pequena quantidade, todavia, não exclui a possibilidade de causar efeitos adversos
497 no sono da criança, no desenvolvimento neuromotor e no aprendizado (GRINFELD, 2009).
498 Alguns autores citam evidências de que o álcool, quando consumido em grande quantidade,
499 causa variação na quantidade de produção, o volume, o aroma, a composição e a excreção
500 láctea, provocando consequências a longo prazo no recém-nascido, prejudicando o sistema
501 imunológico, sistema nervoso ocasionando na presença de deficiências (BURGOS *et al.*,
502 2002).

503 Muito se tem falado sobre as diversas funções que a melatonina, hormônio produzido
504 principalmente pela glândula pineal, exerce sobre o organismo (JUNIOR *et al.*, 2019). A
505 melatonina possui papéis importantes como, a redução de formação de radicais livres e
506 oxidação hepática, estimulação da atuação de enzimas antioxidantes, proteção de DNA nuclear
507 e mitocondrial e eleva os níveis celulares de RNAm (RNA mensageiro) para enzimas
508 antioxidantes como glutathione, glutathione reductase e a catalase, sendo a última importante para
509 a metabolização do etanol (SOLÍS-HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2009; SOUZA; MORAIS,
510 2016).

511 Após entrar em contato com o álcool, as células do nosso organismo começam a
512 trabalhar em sua metabolização, e durante esse processo há liberação de radicais livres,
513 molécula nociva para nosso corpo, ocasionando no aumento do estresse oxidativo
514 (GONÇALVES; PEREIRA, 2007). Na busca de uma solução, uma alternativa que tem sido

515 adotada para compensar os danos causados por radicais livres em órgãos como fígado e rins, é
516 o uso de antioxidantes, como a melatonina, para fins terapêuticos (BONA, 2014; SOUZA,
517 2018). Além de reduzir a formação dos radicais livres e estimular a atuação de enzimas
518 antioxidantes, a melatonina também age reduzindo a oxidação hepática, protege os DNAs
519 nuclear, mitocondrial da degradação (SOLÍS-HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2009; SOUZA;
520 MORAIS, 2016), auxilia na melhoria de marcadores inflamatórios, funções renais e alterações
521 histopatológicas (ERDEMLI *et al.*, 2020).

522 Visando os danos causados nos rins pelo uso exagerado de álcool, e como esse consumo
523 influencia diretamente na saúde de crianças expostas ao etanol durante período pré e pós-natal,
524 o presente trabalho teve como objetivo analisar o possível potencial terapêutico da
525 administração da melatonina para evitar e reduzir os efeitos deletérios causados nos rins da
526 prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool.

527 **MATERIAIS E MÉTODOS**

528 Foram utilizadas 15 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*), com 90 dias de idade,
529 virgens, pesando aproximadamente 250 ± 30 g, da linhagem Wistar, procedentes do Biotério
530 do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da Universidade Federal Rural de
531 Pernambuco (UFRPE), aprovado pelo comitê de ética institucional sob o número 041/2019. Os
532 animais foram confinados em gaiolas e mantidos com alimentação e água *ad libitum*,
533 permanecendo no biotério a temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ e iluminação artificial, produzida por
534 lâmpadas fluorescentes (marca Phillips, modelo luz do dia, 40W), estabelecendo o fotoperíodo
535 de 12 horas claro e 12 horas escuro, considerando o período de luz das 06:00 às 18:00 horas.
536 Após um período de adaptação de sete dias, foram realizados esfregaços vaginais para a
537 determinação do ciclo estral. As fêmeas que apresentaram três ciclos estrais consecutivos
538 regulares foram selecionadas para o experimento, após o acasalamento e confirmação da
539 prenhez, foram divididas para a formação dos seguintes grupos experimentais com 10 animais
540 cada:

541 Grupo Controle - Filhotes de ratas que não receberam álcool durante a prenhez e
542 lactação, eutanasiados após 60 dias de vida;

543 Grupo Álcool - Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a
544 gestação e lactação, eutanasiados após 60 dias de vida;

545 Grupo Álcool + Mel - Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool e
546 tratadas simultaneamente com melatonina durante a gestação e lactação, eutanasiados após 60
547 dias de vida.

548

549 **2.1 Acasalamento dos Animais**

550 As fêmeas dos experimentos foram acasaladas na proporção de um macho para cada
551 três fêmeas, sempre no início da noite (18:00h). No dia seguinte foram realizados exames
552 vaginais nas ratas, sempre no período da manhã (06:00 h), para a confirmação do acasalamento,
553 foram realizados exames colpocitológicos usando o método de coloração de Shorr-Harris e a
554 análise das lâminas foi feita através da microscopia de luz, tomando-se com parâmetro, para a
555 confirmação do acasalamento, a presença de espermatozoides. Este dia foi considerado como
556 o primeiro dia de prenhez.

557

558 2.2 Administração do etanol

559 Foi administrado por gavagem intragástrica, a dosagem de 3 g/Kg de álcool etílico nas
560 ratas durante a prenhez (VARLINSKAYA *et al.*, 2001; ARAÚJO-FILHO *et al.*, 2007;
561 SCHEIDT *et al.*, 2015; MARCO *et al.*, 2017).

562

563 2.3 Tratamento com Melatonina

564 A melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) foi
565 administrada em injeções diárias de 0,8 mg/Kg, por toda a gestação. Para tanto, a melatonina
566 foi dissolvida em 0,2 µl de etanol e diluída em 0,8mL NaCl a 0,9%. As injeções foram aplicadas
567 via intraperitoneal, sempre no período das 18:00 às 19:00h. Esta dose é comparável a dosagem
568 humana (9 mg/kg), a qual foi convertida com base na área de superfície do corpo (PAGET;
569 BARNE, 1994; MOUSTAFA *et al.*, 1999; ABD-ALLAH *et al.*, 2003). Os animais dos grupos
570 I e II receberam o veículo do hormônio.

571

572 2.4 Índice organossomático

573 O peso dos filhotes e dos rins foi registrado no dia da eutanásia para análise do índice
574 organossomático. O peso dos rins foi utilizado como um indicativo da ação do álcool. Para
575 tanto foi calculado a razão entre os pesos dos órgãos e peso corpóreo de cada animal para a
576 obtenção de seus respectivos índices organossomáticos como na fórmula abaixo:

$$577 \quad IO = PO/PC \times 100$$

578 Onde IO: Índice organossomático/ PO: Peso do Órgão/ PC: Peso corpóreo.

579

580 2.5 Histopatologia

581 Para coleta dos rins dos filhotes aos 60 dias de idade, foram anestesiados por via
582 intramuscular. A seguir, foi realizada a abertura da cavidade abdominal para a remoção dos
583 rins. Foram utilizados 12 filhotes por grupo. Os animais foram eutanasiados utilizando-se o
584 aprofundamento da anestesia com hidrocloreto de cetamina (80mg/Kg) e xilazina (6,0

585 mg/Kg), associado ao tiopental (100 mg/kg), intraperitoneal. Fragmentos dos rins foram
586 mergulhados em formol tamponado a 10%, permanecendo no mesmo por 48 horas. Após esses
587 procedimentos foram desidratados em álcool etílico (concentrações crescentes), diafanizados
588 pelo xilol, impregnados e incluídos em parafina. Os blocos de parafina foram cortados em
589 micrótomo do tipo Minot (Leica RM 2035) ajustado para 5 µm. Os cortes assim obtidos foram
590 colocados em lâminas previamente untadas com albumina de Mayer e mantidos em estufa
591 regulada à temperatura de 37°C, durante 24 horas, para secagem e colagem. Em sequência, os
592 cortes foram submetidos à técnica de coloração pela hematoxilina - eosina (H.E.); coloração
593 por tricômico de Marolly e analisados em microscópio de luz, da marca OLYMPUS BX-49 e
594 fotografados em microscópio OLYMPUS BX-50.

595

596 **2.6 Análise Morfométrica**

597 Para a análise morfométrica dos rins dos filhotes aos 60 dos grupos experimentais foram
598 utilizadas três lâminas de cada grupo e analisados dez glomérulos em cada lâmina. As medidas
599 foram restritas aos glomérulos que demonstraram, num único corte, os polos vascular e
600 urinário. Essa disposição indica a secção coincidente com a região equatorial do glomérulo.
601 Para as mensurações foram utilizados os glomérulos selecionados ao acaso. A captura da
602 imagem foi efetuada através de câmera de Vídeo Sony®, acoplada ao microscópio Olympus®
603 Bx50. A morfometria foi realizada através de aplicativo Morfometria de Linhas, calibrado em
604 micrômetros, associado ao programa Optimas® 6.2 para Windows. Para a obtenção da área
605 glomerular o cursor foi posicionado na área central do glomérulo, estabelecendo-se, a partir
606 daí, uma linha circular externa, coincidente com os limites do tufo glomerular. Para
607 mensuração da cápsula de Bowman foi adotado a mesma metodologia (AKAOKA *et al.*, 1994).
608 O volume glomerular e da cápsula de Bowman, foi calculado de acordo com os critérios
609 preconizados por Pagtalunan *et al.* (2000). Para essa estimativa, foi utilizada a equação $4/3\pi r^3$
610 destinada ao cálculo do volume da esfera, na qual “r” representa o raio.

611

612 **2.7 Análise Bioquímica**

613 A coleta de sangue foi executada imediatamente após a anestesia, por punção cardíaca.
614 O material foi centrifugado rapidamente sob refrigeração (4°C) e o soro congelado a -20°C até

615 a dosagem de Creatinina e Ureia utilizando kits colorimétricos da LABTEST® seguindo a
616 metodologia do fabricante.

617

618 **2.8 Análise Estatística**

619 Para a comparação dos dados morfométricos, bioquímicos e histopatológicos foram
620 realizadas a Análise de Variância, quando significativa esta foi complementada pelo teste de
621 Comparações Múltiplas de Tukey e Kramer. Foi adotado o nível de significância de 0,05 ($p <$
622 0,05).

623 **RESULTADOS**

624 **Análise histopatológica**

625 Os rins dos filhotes dos grupos experimentais apresentaram região cortical e medular
626 bem definidas. Nos animais dos grupos Controle e Álcool + Mel observou-se corpúsculos
627 renais constituídos pela cápsula de Bowman, espaço capsular e glomérulos bem preservados.
628 Entretanto, nos rins dos animais do grupo Álcool os corpúsculos renais apresentaram ausência
629 do espaço capsular, caracterizando uma atrofia glomerular, além da redução do lúmen dos
630 túbulos contorcidos renais (Figura 1).

631

632 **Análise histoquímica**

633 A análise histoquímica, em relação à presença de fibras colágenas, mostrou que o grupo
634 Álcool apresentou maior intensidade na coloração pelo corante tricrômico de Mallory,
635 principalmente em torno dos vasos sanguíneos e glomérulos, em relação aos grupos Controle
636 e Álcool + Mel (Figura 2). A análise quantitativa das fibras colágenas revelou aumento
637 significativo nos rins dos animais do grupo álcool em relação aos demais grupos experimentais
638 (Figura 3).

639 Houve redução do índice organossomático nos rins dos filhotes que receberam álcool
640 em relação aos grupos Controle e Álcool + Mel (Figura 4). A análise dos marcadores de lesão
641 renal revelou aumento significativo da creatina e ureia nos animais do grupo álcool em relação
642 aos animais dos demais grupos (Figura 5).

643 **Análise morfométrica**

644 Na análise morfométrica dos rins observou-se no grupo Álcool a redução significativa
645 do diâmetro e volume do glomérulo, além do diâmetro e volume da cápsula de Bowman. A
646 administração da melatonina preveniu essas alterações no grupo Álcool + Mel (Tabela 1).

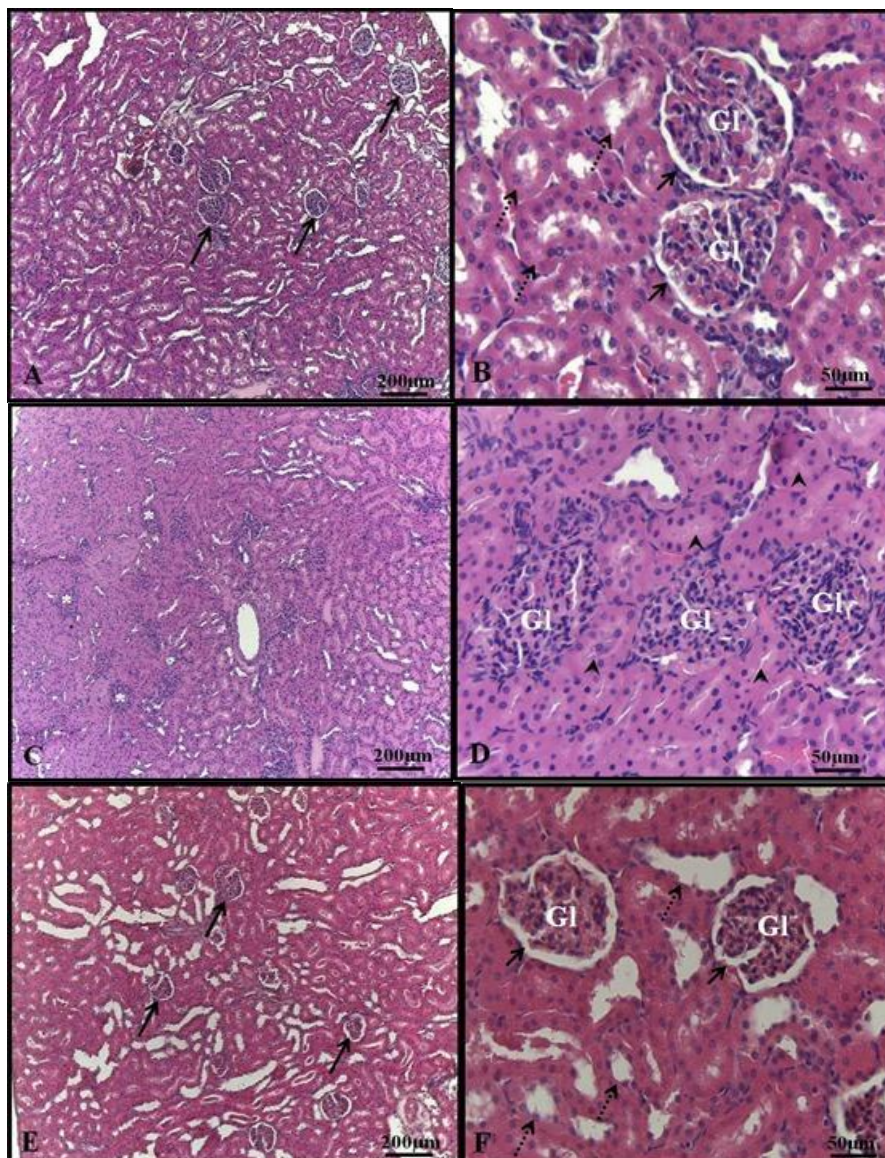
647

648

649

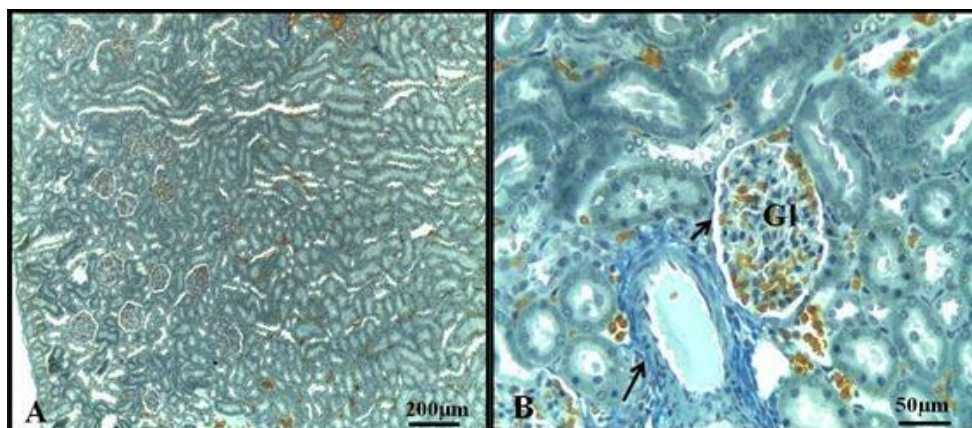
650

651

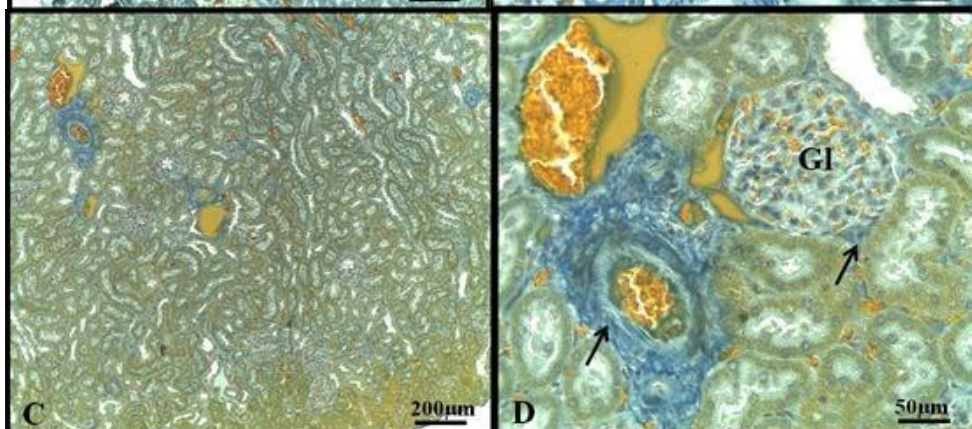


652 **Figura 1:** Fotomicrografia dos rins dos animais dos grupos experimentais. A–B: Controle; C-
 653 D: Álcool; E-F: Álcool + Mel. Observar em A, B, E e F corpúsculo renal (setas longas) com
 654 cápsula de Bowmann (setas curtas), glomérulo renal (GI) e túbulos contorcidos renais com
 655 lúmen (setas pontilhadas). Em C e D notar corpúsculos renais (asteriscos) com ausência do
 656 espaço capsular e túbulos contorcidos renais sem lúmen (pontas de setas). Coloração: HE.

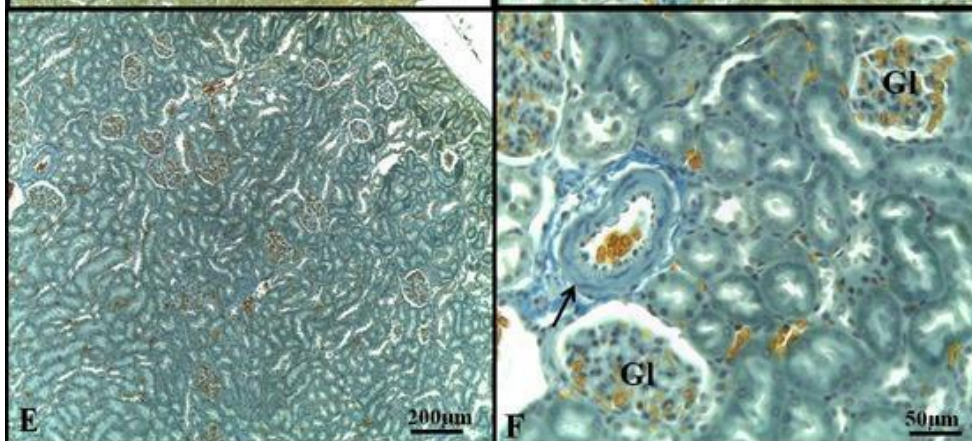
657



658



659



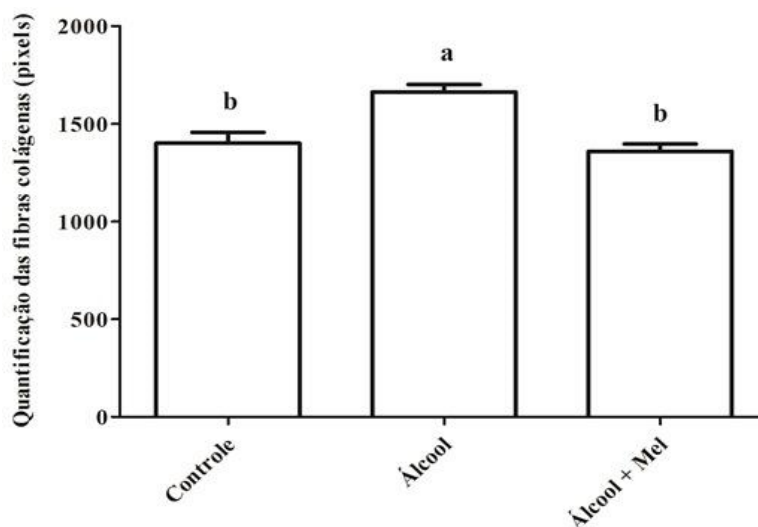
660

661 **Figura 2:** Histoquímica para fibras colágenas nos rins dos animais dos grupos experimentais.

662 A–B: Controle; C–D: Álcool; E–F: Álcool + Mel. Observar em C e D maior intensidade na

663 coloração, principalmente em torno dos vasos sanguíneos e glomérulos, em relação aos grupos

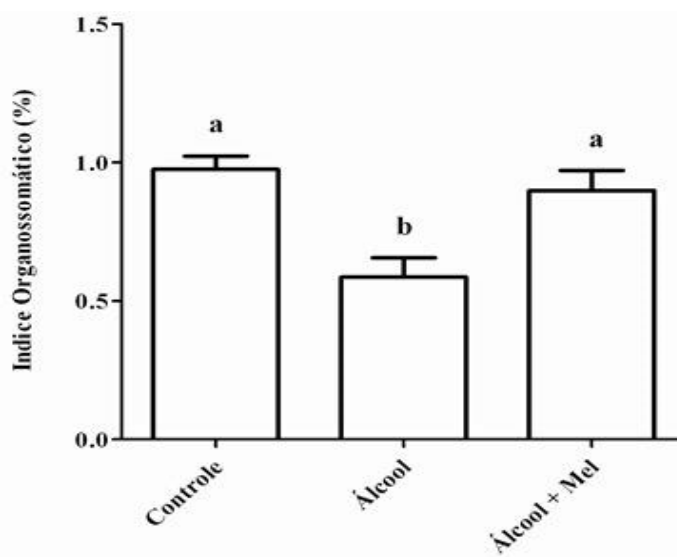
664 Controle e Álcool + Mel. Coloração: Tricrômico de Mallory.



665

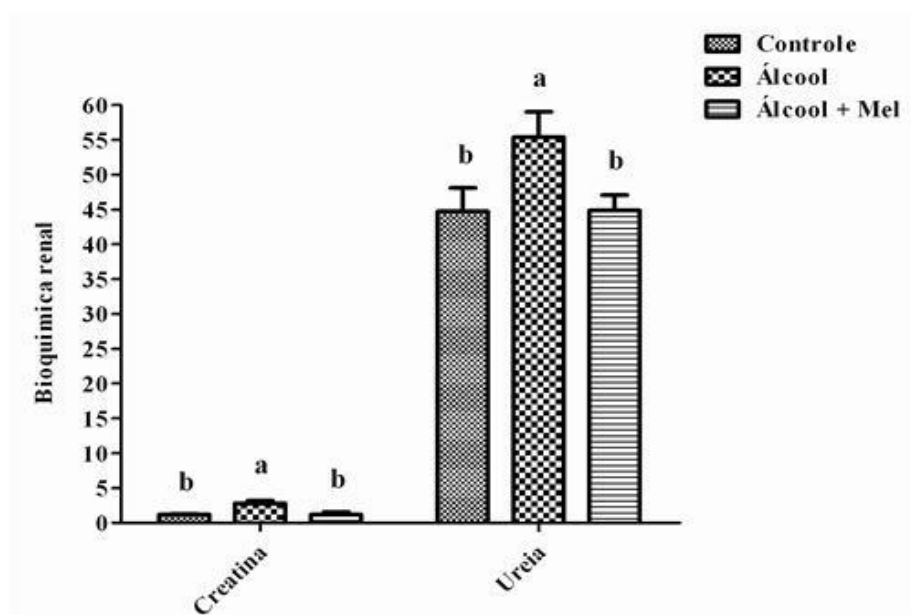
666 **Figura 3:** Quantificação de fibras colágenas em pixels. Notar aumento significativo no grupo
 667 álcool em relação aos demais grupos experimentais. Médias seguidas das mesmas letras não
 668 diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ($p < 0,05$).

669



670

671 **Figura 4:** Índice organossomático dos rins dos filhotes aos 60 dias de vida. Verificar redução
 672 significativa no grupo álcool. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo
 673 com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ($p < 0,05$).



674

675 **Figura 5:** Dosagem sérica dos níveis de creatina e ureia dos filhotes aos 60 dias de vida.
 676 Verificar aumento significativo desses marcadores de lesão renal no grupo álcool. Médias
 677 seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com
 678 post-hoc Dunn ($p < 0,05$).

679

680 **Tabela 1.** Média \pm desvio padrão do diâmetro do glomerular (DG), volume do glomérulo (VG),
 681 diâmetro (DCB), volume (VCB) da cápsula de Bowman nos rins dos animais aos 60 dias de
 682 vida.

Grupos	Controle	Álcool	Álcool + Mel	p
DG (μm)	6698 \pm 351,30a	4707 \pm 295,34b	6704 \pm 267,00a	0,0017
VG (μm^3)	36046 \pm 742,50a	25961 \pm 178,66b	37276 \pm 100,71a	0,0013
DCB (μm)	7459 \pm 63,21a	4823 \pm 119,90b	7625 \pm 103,11a	0,0002
VCB (μm^3)	79289 \pm 895,45a	48202 \pm 150,62b	78048 \pm 470,75a	0,0001

683 Médias seguidas das mesmas letras nas linhas não diferem entre si de acordo com o teste de
 684 Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ($p < 0,05$).

685 **DISCUSSÃO**

686 O consumo de álcool na gravidez apresenta riscos específicos para um feto, tanto
687 durante seu desenvolvimento intrauterino quanto pós-natal (FINER; ZOLNA, 2006). A
688 exposição ao álcool pode causar diversos efeitos deletérios ao feto ou embrião, como anomalias
689 estruturais e deficiências comportamentais e neurocognitivas, cujos efeitos perduram durante
690 toda vida do indivíduo (HOYME *et al.*, 2005; MESQUITA; SEGRE, 2009). É evidente que o
691 consumo exacerbado do álcool é capaz de prejudicar a capacidade materna de manter o
692 desenvolvimento saudável do feto, já que a absorção de nutrientes é interferida pelo hábito
693 alcoolista e causando a vasoconstrição do cordão umbilical e da placenta modificando a
694 dinâmica de fornecimento de nutrientes para o feto através do fluxo sanguíneo, tornando uma
695 alimentação não ideal (GOODLETT; HORN, 2001; MINCIS; MINCIS, 2006).

696 O conjunto de alterações sofridas pelo recém-nascido é denominado de Desordens do
697 Espectro Alcoólico Fetal (DEAF), na qual um dos primeiros sintomas manifestados no pré-
698 natal é a deficiência de crescimento, seja no comprimento ou peso, que provavelmente persiste
699 também no pós-natal (HOYME *et al.*, 2005; MESQUITA; SEGRE, 2009). Segundo trabalho
700 realizado por Domingues *et al.* (2009), foi possível observar que houve interferência do etanol
701 no crescimento dos fetos. Outros efeitos adversos incluem aborto espontâneo, trabalho de parto
702 prematuro, restrição de crescimento intrauterino e natimorto, havendo morbidade a qualquer
703 potencial incapacidade subjacente (HEHNDERSON *et al.*, 2007; MUGGLI *et al.*, 2017).

704 Por outro lado, a melatonina é um hormônio que tem sido muito estudado por
705 pesquisadores devido as suas inúmeras funções. Sintetizada principalmente pela glândula
706 pineal (AXELROD, 1974), a melatonina também pode ser obtida, em menor quantidade, pelo
707 corpo ciliar da íris, glândulas harderianas, glândulas lacrimais, linfócitos e intestino grosso
708 (SOARES-JÚNIOR *et al.*, 2003; CLAUSTRAT; BRUN; CHAZOT, 2005). A melatonina tem
709 ação no ciclo circadiano, na atividade imunomoduladora (REITER *et al.*, 2013), proteção
710 mitocondrial (JOU *et al.*, 2010), anti-inflamatória, antioxidante, gastroproteção (JUNIOR *et al.*,
711 2019) e fisiopatologia reprodutiva (SOARES-JÚNIOR *et al.*, 2003). Com base em estudos
712 foi comprovada a ação anti-apoptótica, atribuindo esta ação principalmente às suas
713 propriedades antioxidantes (NAVA *et al.*, 2000; HOIJMAN *et al.*, 2004; BAYDAS *et al.*,
714 2007). Dessa forma, devido as suas características terapêuticas, esse hormônio tem sido muito
715 utilizado de forma exógena na tentativa de controle de algumas enfermidades (CRUZ *et al.*,
716 2005; ROSA *et al.*, 2010) afinal, referente sua ação contra os radicais livres, apresenta alto

717 espectro antioxidante e toxicidade mínima, não desencadeando riscos para o organismo
718 (REITER; CARNEIRO, 1997).

719 Muitos estudos evidenciam os efeitos nocivos causados pelo metabolismo do álcool,
720 onde a maioria desses efeitos podem ser atribuídos à toxicidade de seus metabólitos que
721 desencadeiam estresse oxidativo (SILVA, 2009). Por outro lado, o etanol e o acetaldeído
722 promovem dano à membrana celular do néfron, que por meio de mecanismos anti-inflamatórios
723 e pró-oxidantes, reduz a produção de ácidos graxos, colesterol, fosfolipídios, resultando no
724 desequilíbrio eletrolítico, tendo redução da excreção de potássio e aumento da reabsorção de
725 sódio pelo túbulo proximal e alça de Henle (ADEWALE; IFUDU, 2014; VAMVAKAS *et.*,
726 1998). Nas análises histológicas e morfométricas dos rins, o grupo Álcool apresentou nos
727 corpúsculos renais, ausência do espaço capsular, o que caracteriza uma atrofia glomerular.
728 Além disso, observou-se redução do lúmen dos túbulos contorcidos renais e redução
729 significativa do diâmetro e volume do glomérulo e da cápsula de Bowman, isso porque a
730 filtração do sangue acontece no corpúsculo renal e a reabsorção e secreção do etanol ocorre no
731 sistema tubular dos rins, o que está diretamente relacionado ao desenvolvimento de
732 insuficiência renal crônica (DAS KUMAR; VASUDEVAN, 2008; MESHER, 2013).

733 Com esse trabalho foi possível analisar que o grupo Álcool+Mel apresentou região
734 cortical e medular definidas, devido provavelmente à ação da melatonina que, possui facilidade
735 em adentrar as membranas celulares e remover os radicais livres, também capacita as
736 membranas a resistirem a danos oxidativos, sendo assim, é possível afirmar que a melatonina
737 mostrou sinais não só de prevenção contra os efeitos deletérios do etanol (SOUZA; MORAIS,
738 2016). Vale salientar que a melatonina materna atravessa a barreira placentária (ALVES, 1998)
739 podendo exercer o seu papel protetor sobre as lesões, impedir possíveis alterações na placenta,
740 auxiliando a manter a absorção de nutrientes pela mãe, preservando o fluxo sanguíneo e o
741 crescimento adequado do feto, impossibilitando o acometimento do mesmo (ZHANG *et al.*,
742 2017). Verificou-se através de pesquisas, que o tratamento com melatonina evitou a restrição
743 do crescimento fetal e danos oxidativos na placenta (NAGAI *et al.*, 2008).

744 Os radicais livres são produtos normais do metabolismo aeróbico, porém quando a sua
745 produção supera os mecanismos de defesa antioxidantes, também como produto o estresse
746 oxidativo. Essas moléculas instáveis têm capacidade de reagir com DNA, proteínas e lipídios,
747 levando alterações no metabolismo mitocôndrial, conseqüentemente ocasionando dano celular
748 (SIES, 1997). O estresse oxidativo estimula a produção de citocinas inflamatórias que induz a

749 superprodução de radicais livres que, por sua vez, resulta em fibrose renal e doença crônica
750 progressiva (KIM, 2009), o que explica o fato da análise histoquímica ter apresentado maior
751 intensidade na coloração por tricômico de Mallory, principalmente, em torno dos vasos
752 sanguíneos e glomérulos nos rins dos animais que foram induzidos ao alcoolismo, enfatizando
753 a presença de grandes quantidades de fibras colágenas, podendo caracterizar uma perda de
754 função renal. Por outro lado, evidenciou-se que não houve aumento de fibras colágenas nos
755 rins dos animais Álcool+Mel, comprovando a atuação da melatonina na prevenção de produção
756 de radicais livres e citocinas inflamatórias, evitando gerar a formação exacerbada de
757 acetaldeído e conseqüentemente um quadro de fibrose (HU et al., 2009).

758 A creatinina é um composto nitrogenado que deriva da creatina muscular, ou seja, a
759 quantidade de creatinina produzida está associada com a quantidade de creatina disponível na
760 massa muscular. Contudo, a biodisponibilidade de creatinina formada é considerada constante
761 sendo pouco afetada pela alimentação (KANEKO; HARVEY; BRUSS, 1997). Portanto, a
762 creatinina é usada como referência na análise de alterações dos níveis de ureia sanguínea
763 (GONZÁLEZ et al, 2000). Os níveis séricos de ureia podem servir de análise clínica avaliando
764 o índice de filtração glomerular (MITCH, 2001). Entretanto, diferente da creatinina, sua
765 produção não é constante durante o dia e a sua concentração pode sofrer variações mediante a
766 ingestão proteica, desnutrição, sangramento gastrointestinal e o uso de alguns medicamentos,
767 como corticosteroides (RIELLA, 2010).

768 Além disso, a quantidade de ureia pode alternar de acordo com a taxa de produção
769 hepática, afinal por meio da quebra das proteínas e a biossíntese da ureia, cujo acontece
770 exclusivamente em processo hepático intracelular, o nitrogênio presente no aminoácido é
771 convertido em ureia por um ciclo enzimático. Como ficou claro, a razão ureia sérica/creatinina
772 sérica pode indicar estados patológicos diferentes, conseqüentemente devem ser analisados em
773 conjunto (SODRÉ et al., 2007). Quando essa razão é encontrada elevada, levando em
774 consideração o valor de referencial, indica diminuição do fluxo sanguíneo renal, presença de
775 processos obstrutivos pós-renais, como tumores ou estenose de vias urinárias. Logo, o resultado
776 do índice organossomático nos rins dos filhotes submetidos ao álcool comparado aos grupos
777 controle e Álcool + Mel comprova que o aumento da quantidade de creatina e ureia nos animais
778 do grupo álcool, revelado a partir da análise dos marcadores de lesão renal, teve ação nociva
779 sobre os rins, podendo levar à hipercreatinemia e o hiperuremia acometendo seu funcionamento
780 (MOTTA, 2009). Entretanto, nesta pesquisa, constatou-se que a melatonina provavelmente foi

781 capaz de evitar lesão nos néfrons funcionais e assim, impedindo alterações nas funções renais
782 como a filtração glomerular, o que está de acordo com os achados de (ERDEMLI *et al.*, 2020).
783 Desse modo, as propriedades da melatonina fazem com que ela apresente ações anti-
784 inflamatória, antioxidante e moduladora de citocinas, além de evitar a restrição do crescimento
785 fetal e danos oxidativos na placenta da genitora (NAGAI *et al.*, 2008).

786

787 **CONCLUSÃO**

788 Por meio deste trabalho, pode-se concluir que a melatonina foi capaz de prevenir as
789 afecções prejudiciais do etanol nos rins da prole cujas matrizes foram submetidas ao consumo
790 crônico de álcool durante todo o período gestacional. A melatonina também atuou de forma
791 positiva sobre o peso e o comprimento da prole, mostrando sua eficiência na prevenção de
792 alterações na absorção e transporte de nutrientes. Por fim, demonstrou eficácia na prevenção
793 dos danos causados pelo álcool a filhos de mulheres com hábitos alcoolistas.

794 **REFERÊNCIAS**

- 795 ABD-ALLAH, A. R. A.; EL-SAYED, M. E.; ABDEL-WAHAB, M. H.; HAMADA, F. M. A.
796 Effect of melatonin on estrogen and progesterone receptors in relation to uterine contraction in
797 rats. *Pharmacological Research.*, v. 47, p. 349 – 354, 2003.
- 798 ADEWALE, A.; IFUDU, O. Kidney injury, fluid electrolyte and acid-base abnormalities in
799 alcoholics. *Niger Med J*, v. 55, n. 2, p. 93-8, 2014.
- 800 AL-HABORI, M.; AL-AGHBARI, A.; AL-MAMARY, M.; BAKER, M. Toxicological
801 evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. *J*
802 *Ethnopharmacol*, v. 83, n. 3, p. 209-217, 2002.
- 803 AKAOKA, K.; WHITE, R. H.; RAAFAT, F. Human glomerular growth during childhood: a
804 morphometric study. *J. Pathol.*, v. 173, p. 261-268, 1994.
- 805 ALVES, R. S. C.; CIPOLLA-NETO, J.; NAVARRO, J. M.; OKAY, Y. A melatonina e o sono
806 em crianças. *Pediatria (São Paulo)*, São Paulo, v. 20, n. 2, p.99- 105,1998.
- 807 ARAÚJO-FILHO, J. L. S.; MELO-JÚNIOR, M. R.; VEIGA, R. K. A.; MACHADO, M. C. F.
808 P.; PATU, V. J. R. M.; PONTES-FILHO, N. T. Análise histomorfométrica do coração de ratos
809 expostos indiretamente ao etanol e à desnutrição crônica durante o período perinatal. *Rev.*
810 *Ciênc. Méd. Biol.*, v. 6, n. 1, p. 17-25, 2007.
- 811 AUGHEY, E; FRYE, F. L. Urinary system In: AUGHEY, E; FRUE, F. L. Comparative
812 veterinary hiatology. Iowa: Iowa State University Press, 2001. p. 137-148.
- 813 AXELROD J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Sci.*, v. 184, n. 144, p. 1341-1348.
814 1974.
- 815 BATISTA, A. H.; SEGUI, G. P.; CANDINA, H. R. Alteraciones en las características
816 morfométricas del riñón de ratas albinas machos provocadas por la ingestión crónica de etanol
817 desde la adolescencia. *Rev. Cubana Invest. Biomédicas*, Havana, v. 29, n. 2, p. 194-202,2010.
- 818 BAYDAS, G.; KOZ, S. T.; TUZCU, M.; ETEM, E.; NEDZVETSKY, V. S. Melatonin inhibits
819 oxidative stress and apoptosis in fetal brains of hyperhomocysteinemic rat dams. *J. Pineal Res.*
820 v. 43, n. 3, p. 225-231, 2007.
- 821 BONA, S. Melatonina protege o fígado em um modelo experimental de cirrose. 2014. 94 f.
822 Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto
823 Alegre.
- 824 BOTAS, F. M. C. O PAPEL DA MELATONINA. 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado em
825 ciências farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada.
- 826 BRODAL, A. Anatomia Neurológica com correlações clínicas. São Paulo: Roca,1997. p. 549-
827 53.
- 828 BRUHA, R., DVORAK, K; PETRTYL, J. 2012. Alcoholic liver disease, *World Journal of*
829 *Hepatology*, 4, pp. 81-90.
- 830 BUCHO, M. S. C. R. C. Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica. 2012. 57 f. Dissertação
831 (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto.

- 832 BURD, L.; ROBERTS, D.; OLSON, M.; ODENDAAL, H. Ethanol and the placenta: A review.
833 The Journal Of Maternal-fetal And Neonatal Medicine, Stellenbosch, v. 20, n. 5, p.361-375,
834 2007.
- 835 BURGOS, M. G. P. A.; MEDEIROS, M. C.; BION, F. M.; PESSOA, D. C. N. P. Efeitos de
836 bebidas alcólicas em mães lactantes e suas repercussões na prole. Rev. Bras. Saúde Matern.
837 Infant, Recife, v. 2, n. 2, p.129-135, 2002.
- 838 BURGOS, M. G. P. A.; BION, F. M.; CAMPOS, F. Lactação e álcool: Efeitos clínicos e
839 nutricionais. Lactação e álcool: Efeitos clínicos e nutricionais. ALAN, Caracas , v. 54, n. 1, p.
840 25-35, Março de 2004. Disponível em
841 <[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406222004000100005&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406222004000100005&lng=es&nrm=iso)
842 &nrm=iso>. acessado em 01 set. 2023.
- 843 CAO, Y.; WILLETT, W. C.; RIMM, E. B.; STAMPFER, M. J.; GIOVANNUCCI, E. L. Light
844 to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two
845 prospective US cohort studies. Bmj: British Medical Journal, Cambridge, v. 351, n. 1, p.1-8,
846 2015.
- 847 CARNEIRO, F. V. P.; JORGE, M. S. B.; BATISTA, F. L. R. O alcoolismo e suas
848 consequências: aspectos físicos e psíquicos. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste,
849 Fortaleza, v. 6, n. 1, p.54-61, 2005.
- 850 CARPENTIERI, A.; BARBOZA, G. D.; ARECO, V.; LÓPEZ, M. P.; TALAMONI, N. T.
851 Novas perspectivas no uso de melatonina. Pharmacological Research, v. 65, n. 4, p. 437-444,
852 2012.
- 853 CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Distúrbios fetais do espectro do álcool
854 (FASDs). 2019.
- 855 CECCHIN, E.; MARCHI, S. Uso indevido de álcool e danos renais. Addiction Biology, v. 1,
856 n. 1, 7-17, 1996.
- 857 CLAUSTRAT, B.; BRUN, J.; CHAZOT, G. The basic physiology and pathophysiology of
858 melatonin. Sleep Med. Ver., v. 9, n. 1, p. 11-24, 2005.
- 859 COOPER, R. G. (2007). Renal function in male rats concurrently exposed to nicotine e ethanol.
860 Indian Journal Medicine Residential, 125 (6), 791-793.
- 861 COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Robbins Patology Estrutural e Funcional. 5ª
862 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996 p. 1404.
- 863 CRUZ, A.; PADILLO, F. J.; TORRES, E.; NAVARRETE, C. M.; MUÑOZ-CASTAÑEDA,
864 J. R.; CABALLERO, F. J.; BRICEÑO, J.; MARCHAL, T.; TÚNEZ, I.; MONTILLA, P.;
865 PERA, C.; MUNTANE, J. Melatonin prevents experimental liver cirrhosis induced by
866 thioacetamide in rats. J. Pineal Res., v. 39, n. 2, p. 143-150, 2005.
- 867 DAS KUMAR, S.; VASUDEVAN, D. M. Alcohol induced effects on kidney. Indian Journal
868 Clinic Biochemistry. v. 23, p. 4-9, 2008
- 869 DE VIDO, J.; BOGUNOVIC, O.; WEISS, R. D. Alcohol Use Disorders in Pregnancy. Harvard
870 Review of Psychiatry. v. 23, n. 2, p. 112-121, 2015.

- 871 DOMINGUES, J. A.; TOLEDO, M. T.; MORAES, S. G. Análise histomorfológica do fígado
872 materno e fetal de ratas prenhes desnutridas submetidas à exposição ao etanol. Revista da
873 Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, Socoraba v. 11, n. 3, p.9-17, 2009.
- 874 ELAMIN, E. E.; MASCLÉE, A. A., DEKKER, J.; JONKERS, D. M. Ethanol metabolism and
875 its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutrition Reviews*, v. 71, n. 7, p. 483–499, 2013.
- 876 ERDEMLI, M. E; ZAYMAN, E; ERDEMLI, Z; GUL, MEHMET; GUL, S; GOZUKARA, B.
877 H. Protective effects of melatonin and vitamin E in acetamiprid-induced nephrotoxicity.
878 *Environmental Science and Pollution Research*, v. 27, n. 9, p. 9202-9213, 2020.
- 879 FINER, L.B.; ZOLNA, M.R. Gravidez indesejada nos Estados Unidos: incidência e
880 disparidades, 2006. *Anticoncepção*. 2011; 84:478–485.
- 881 FORTEA, S. M.; BADENES, C. J.; ARNAU, S. M^a A. Enzimas del metabolismo del etanol:
882 su posible contribución a la predisposición genética del alcoholismo. *Rev. Adicciones*, v. 11,
883 n. 2, p. 115-126, 1999.
- 884 FREIRE, T.M.; MACHADO, J.C.; MELO, E.V.; MELO, D.G. Efeitos do consumo de bebida
885 alcoólica sobre o feto. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(7): 376-81.
- 886 GIGLIOTTI, A.; BESSA, M. A. Síndrome de Dependência do Álcool: critérios diagnósticos.
887 *Rev Bras Psiquiatria*, Curitiba, v. 26, n. 1, p.11-13, 2004.
- 888 GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L. Hepatopatia Alcoólica: Patogênese e Tratamento.
889 Programa de Educação Médica Continuada: Sociedade Brasileira De Hepatologia, Vitória, v.
890 7, n. 102, p.1799-1807, 2007.
- 891 GOODLETT, C. R.; HORN, K. H. Mechanisms of Alcohol-Induced Damage to the
892 Developing Nervous System. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2001.
- 893 GONZÁLEZ, F.H.D.; CONCEIÇÃO, T.R.; SIQUEIRA, A.J.S. ; LA ROSA, V.L.
894 VARIAÇÕES SANGÜÍNEAS DE URÉIA, CREATININA, ALBUMINA E FÓSFORO EM
895 BOVINOS DE CORTE NO RIO GRANDE DO SUL. *A Hora Veterinária*, v.20, p.59 - 62,
896 2000.
- 897 GRAEFF, F. G. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. 4a ed. São Paulo: EPU 1995, p. 108-
898 10.
- 899 GRAMENZI, A., et al. (2006). Review article: alcoholic liver disease-- pathophysiological
900 aspects and risk factos, *Aliment Pharmacol Ther*, 24,pp. 1151-1161
- 901 GRINFELD, H. Consumo nocivo de álcool durante a gravidez. In: ANDRADE, A. G.;
902 ANTHONY, J. C.; SILVEIRA, C. M. Álcool e suas consequências: uma abordagem
903 multiconceitual. Barueri: Editora Manole Ltda, p. 179-199, 2009.
- 904 GUERRERO, J. M.; CARRILLO-VICO, A.; LARDONE, P. J. La Melatonina. *Investigación
905 y Ciencia*, Barcelona, p.30-38, 2007.
- 906 GYAMFI, D.; EVERITT, H.E.; TEWFIK, I., et al. Hepatic mitochondrial dysfunction induced
907 by fatty acids and ethanol. *Free Radical Biology & Medicine*. 2012;53(11).

- 908 HECKMANN, W.; SILVEIRA, C. M. (2009). Dependência do álcool: aspectos clínicos e
909 diagnósticos. Andrade AG, Anthony JC, Silveira CM. Álcool e suas consequências: uma
910 abordagem multiconceitual. Barueri (SP): Minha Editora, 67-87.
- 911 HEHNDERSON, J, GRAY, R. BROCKLEHURST, P. Revisão sistemática dos efeitos da
912 exposição pré-natal ao álcool de baixa a moderada no desfecho da gravidez. BJOG. 2007;
913 1114:243–252.
- 914 HOIJMAN, E.; ROCHA VIEGAS, L.; KELLER SARMIENTO, M. I.; ROSENSTEIN, R. E.;
915 PECCI, A. Involvement of Bax protein in the prevention of glucocorticoid - induced
916 thymocytes apoptosis by melatonin. *Endocrinology*, v.145, n. 1, p. 418-425, 2004.
- 917 HOYME, H.E.; MAY, P.A.; KALBERG, W.O.; KODITUWAKKU, P.; GOSSAGE, J.P.;
918 TRUJILLO, P.M. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders:
919 clarification of the institute of medicine criteria. *Pediatrics*. v.115, n.1, p.39-47, 2005.
- 920 HU, S.; YIN, S.; JIANG, X.; HUANG, D.; SHEN, G. A melatonina protege contra a lesão
921 hepática alcoólica ao atenuar o estresse oxidativo, a resposta inflamatória e a apoptose.
922 *European Journal of Pharmacology*, v. 616, n. 1-3, p. 287-292, 2009.
- 923 JELLINEK, E. M. 1960. The disease concept of alcoholism.
- 924 JUNG, Y-C., NAMKOONG, K. Alcohol. In: *Handbook of Clinical Neurology*. [s.l.]: Elsevier,
925 2014, v. 125, p. 115-121.
- 926 JÚNIOR, A. A. J.; CHIARELLO, P. G.; BERNARDES, M. S. M.; VANNUCCHI, H.
927 Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E. *Medicina (Ribeirão*
928 *Preto)* [Internet]. 30 de setembro de 1998. 31(3):434-49. Disponível em:
929 <<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7697>>.
- 930 JUNIOR, P. R. S.; CABRAL. H. R.; GOMES, A. L. O. R.; TEÓFILO, P. B. E.; OLIVEIRA,
931 T. K. B. Melatonina exógena e seus efeitos metabólicos: revisão da literatura. *Anais da*
932 *Faculdade de Medicina de Olinda. Pernambuco*. v. 1, n. 3, p. 45-48, 2019.
- 933 JOU, M. J.; PENG, T. I.; HSU, L. F.; JOU, S. B.; REITER, R. J.; YANG, C. M.; CHIAO, C.
934 C.; LIN, Y. F.; CHEN, C. C. Visualization of melatonin's multiple mitochondrial levels of
935 protection against mitochondrial Ca²⁺- mediated permeability transition and beyond in rat
936 brain astrocytes. *J. pineal Res.*, v. 48, n. 1, p. 20-38, 2010.
- 937 KACHANI, A, T.; BRASILIANO, S.; HOCHGRAF, P. B. O impacto do consumo alcoólico
938 no ganho de peso. *Rev. Psiq. Clín, São Paulo*, v. 35, n. 1, p.21-24, 2008.
- 939 KANEKO, J. J.; HARVEY. J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical biochemistry of domestic animals*,
940 5. ed. US: Academic Press, 1997. 932p
- 941 KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica & Clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,
942 2005. Cap. 23, p. 309-318.
- 943 KIM, J.; SEOK, Y.M.; JUNG, K.J.; PARK, K.M. Reactive oxygen species/oxidative stress
944 contributes to progression of kidney fibrosis following transient ischemic injury in mice. *Am J*
945 *Physiol Renal Physiol*. 2009;297(2):F461-70.

- 946 KONO, H.; RUSYN, I.; YIN, M., et al. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants
947 in alcohol-induced liver disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(7):867–872.
- 948 KURHALUK, N.; TKACHENKO, H.; LUKASH, O. Melatonin modulates oxidative
949 phosphorylation, hepatic and kidney autophagy-caused subclinical endotoxemia and acute
950 ethanol-induced oxidative stress. *Chronobiology International*, v. 37, n. 12, p. 1709–1724,
951 2020.
- 952 LACVET. Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias. Componentes do perfil bioquímico.
953 2019. Disponível em: [https://www.ufrgs.br/lacvet/servicos/componentesdo-perfil-](https://www.ufrgs.br/lacvet/servicos/componentesdo-perfil-bioquimico/)
954 [bioquimico/](https://www.ufrgs.br/lacvet/servicos/componentesdo-perfil-bioquimico/).
- 955 LARANJEIRA, R.; REIS, A. D. Tratamento Farmacológico da Síndrome de Dependência do
956 Álcool. *Uniad (unidade de Pesquisa em álcool e Drogas)*, São Paulo, p. 1-18, 2009.
- 957 LARATO, D. C. Oral Tissue Changes in the Chronic Alcoholic. *Journal of Periodontology*,
958 v.43, n. 12, p. 772–773, 1972.
- 959 LATCHOUMYCANDANE, C.; NAGY, L.E.; MCINTYRE, T.M. Myeloperoxidase formation
960 of PAF receptor ligands induces PAF receptor-dependent kidney injury during ethanol
961 consumption. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;86:179–190.
- 962 LEAL, S; RICARDO, J. D-O; JOANA, B; MARIA, S. S; ISABEL, S. S. Heavy Alcohol
963 Consumption Effects on Blood Pressure and on Kidney Structure Persist After Long Term
964 Withdrawal. *Kidney and Blood Pressure Research*, v. 42, n. 4, p. 664-675, 2017.
- 965 LEPPER, L.E.T.; LLUKA, A; MAYER, A.; PATEL, N.; SALAS, J.; XAVERIUS, P.K.;
966 KRAMER, B. Socioeconomic status, alcohol use, and pregnancy intention in a national sample
967 of women. *Prev Sci*. 2016; 17(1): 24-31.
- 968 LIEBER, C. S.; ABITTAN, C. S. Pharmacology and metabolism of alcohol, including its
969 metabolic effects and interactions with other drugs. *Clinics in Dermatology*, v. 17, n. 4, 365–
970 379, 1999.
- 971 LIEBER, C. S. Metabolismo do etanol, cirrose e alcoolismo. *ClinChim Acta*, 257(89), 59-84.
972 2005.
- 973 LONGO, D. L. (2012). *Harrison Principles of Internal Medicine*, 2 ed., 1-691.
- 974 LU, Y.; CEDERBAUM, A.I. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radical*
975 *Biology & Medicine*. 2008;44(5):723–738.
- 976 MAGANHIN, C. C.; CARBONE, A. A. F.; HATTY, J. H.; FUCHS, L. F. P.; OLIVEIRA1067
977 JÚNIOR, I. S.; SIMÕES, M. J.; SIMÕES, R. S.; BARACAT, E. C.; SOARES-JR, J. M. Efeitos
978 da melatonina no sistema genital feminino: Breve revisão. *Rev Assoc Med Bras*, São Paulo, v.
979 28, n. 3, p.267-271, 2008.
- 980 MAHIEU, S; CONTINI, M. C; GONZÁLEZ, M; MILLEN, N. Melatonin reduces oxidative
981 damage induced by aluminium in rat kidney. *Toxicology Letters*, v. 190, n. 1, p. 9-15, 2009

- 982 MANGUEIRA, S.; GUIMARÃES, F. J.; DE OLIVEIRA MANGUEIRA, J.; FERNANDES,
983 A. F. C.; DE OLIVEIRA LOPES, M. V. (2015). Promoção da saúde e políticas públicas do
984 álcool no Brasil: revisão integrativa da literatura. *Psicologia & sociedade*, 27(1).
- 985 MANTENA, S.K.; KING, A.L.; ANDRINGA, K.K., et al. Mitochondrial dysfunction and
986 oxidative stress in the pathogenesis of alcohol- and obesity-induced fatty liver diseases. *Free
987 Radical Biology & Medicine*. 2008;44(7):1259–1272
- 988 MARCO, E. M.; PEÑASCO, S.; HERNÁNDEZ, M. D.; Gil, A.,; BORCEL, E.; MOYA, M.;
989 GINÉ, E.; LÓPEZ-MORENO, J. A.; GUERRI, C.; LÓPEZ-GALLARDO, M.; RODRÍGUEZ
990 DE FONSECA, F. Long-term effects of intermittent adolescent alcohol exposure in male and
991 female rats. *Front. Behav. Neurosci.*, v. 11, n. 233, p. 1-13, 2017.
- 992 MARTINS, Q. V. (2013). Efeitos do alcoolismo crônico experimental na mucosa esofágica de
993 ratos. Relatório final entregue ao Programa de Iniciação Científica (PIC) do Instituto Municipal
994 de Ensino Superior de Assis – IMESA e à Fundação Educacional do Município de Assis –
995 FEMA, 1-14.
- 996 MATTA, A. P. L. F.; SILVA, A. T. C., CARVALHO, F. A. R.; SILVEIRA, J. A.; VARGAS,
997 N. C. Álcool e gestação: possíveis efeitos, mecanismos de ação e medidas preventivas. *Revista
998 Científica da Faminas, Muriaé* v. 4, n. 2, p.11-26, 2008.
- 999 MESCHER, A. L. (2013). *Junqueira's Basic Histology* (13th ed.). New York, NY: McGraw-
1000 Hill Education.
- 1001
- 1002 MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Congenital malformations in newborns of alcoholic
1003 mothers. *Einstein, São Paulo*, v. 8, n. 4, p.461-466, 2010.
- 1004 MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de
1005 consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo.
1006 *Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Hum.*, São Paulo, v. 1, n. 19, p.63-77, 2009.
- 1007 MINCIS, M.; MINCIS, R. Álcool e o Fígado. *Rev. Ged (gastrenterologia Endoscopia
1008 Digestiva)*, São Paulo, v. 30, n. 4, p.152-162, 2011.
- 1009 MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença Hepática Alcoólica: Diagnóstico e Tratamento. *Prática
1010 Hospitalar*, São Paulo, n. 48, p.113-118, 2006.
- 1011 MITCH, W. E. Insuficiência renal aguda. In: Gildman L, Bennett JC. *Cecil: Tratado de
1012 Medicina Interna*. 21 ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2001.
- 1013 MOIMAZ, S. A. S.; SALIBA, N. A.; ZINA, L. G. Condição periodontal durante a gestação em
1014 um grupo de mulheres brasileiras. *Cienc Odontol Bras*, São José dos Campos, v. 9, n. 4, p.59-
1015 66, 2006.
- 1016 MOTTA, V. T. Nitrogênio não-protéico. In: MOTTA, V. T. *Bioquímica clínica para o
1017 laboratório - Princípios e Interpretações*. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2009. p. 232-246.
- 1018 MOUSTAFA, A. M; EL-SAYED, E. M; BADARY, O. A; MANSOUR, A. M; HAMADA, F.
1019 M. A. Effect of bromocriptine on uterine contractility in near term pregnant rats. *Pharmacol.
1020 Res.*, v. 39, n. 2, p. 89 – 95, 1999

- 1021 MUGGLI, E. MATTHEWS, H. PENINGTON, A. et al. JAMA Pediatr. 12; 2017:171–771.
- 1022 NAGAI, R.; KAZUSHI, W.; AKIHIKO, W.; FUMIAKI, H.; KOICHI, S.; YOSHIHIRO, H.;
1023 RINA, I.; TAKAO, F. Melatonin Preserves Fetal Growth in Rats by Protecting against
1024 Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative/Nitrosative Mitochondrial Damage in the Placenta.
1025 Journal of Pineal Research. v.45, n.3, p. 271– 76, 2008.
- 1026 NAVA, M.; ROMERO, F.; QUIROZ, Y.; PARRA, G.; BONET, L.; RODRIGUEZITURBE,
1027 B. Melatonin attenuates acute renal failure and oxidative stress induced by mercuric chloride
1028 in rats. Am. J. Physiol., v. 279, n. 5, p. 910-918, 2000.
- 1029 NETO, J. A. S.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da
1030 literatura. Rev Brasileira de Neurologia, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p.5-11, 2008.
- 1031 NORBERG, A., JONES, A. W., HAHN, R. G., GABRIELSSON, J. L. Role of Variability in
1032 Explaining Ethanol Pharmacokinetics: Research and Forensic Applications. Clinical
1033 Pharmacokinetics, v. 42, n. 1, p. 1-31, 2003.
- 1034 OLIVEIRA, A. S.; KERSUL, A. P.; PRADO, J. P.; OLIVEIRA, J.A.; ROMÃO, M. O. C.;
1035 TERRA, F. S.; COSTA, A. M. D. D.; GARCIA, J. A. D.; Soares, E. A. Efeitos do alcoolismo
1036 crônico na morfologia renal de ratos Wistar. Rev Bras Clin Med., São Paulo, v. 9, n. 1, p.46-
1037 49, 2011.
- 1038 OLIVEIRA, G. C.; DELL'AGNOLO, C. M.; BALLANI, T. S. L.; CARVALHO, M. D. B.;
1039 PELLOSO, S. M. Consumo Abusivo de Álcool Em Mulheres. Rev Gaúcha Enferm, Porto
1040 Alegre, v. 33, n. 2, p.60-68, 2012.
- 1041 OLIVEIRA, T. R.; SIMÕES, S. M. F. O CONSUMO DE BEBIDA ALCÓOLICA PELAS
1042 GESTANTES: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO. Esc Anna Nery Rev Enferm, Rio de Janeiro,
1043 v. 11, n. 4, p.632-638, 2007.
- 1044 OMS (Organização Mundial de Saúde). Relatório Global sobre Álcool e Saúde, Genebra, 2016.
- 1045 OMS (Organização Mundial de Saúde). Relatório Global sobre Álcool e Saúde, Genebra, 2018.
- 1046 OPAS - PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH
1047 ORGANIZATION; MANAGEMENT OF SUBSTANCE ABUSE TEAM. Global Status
1048 Report On Alcohol And Health 2021. Disponível em: <[https://www.paho.org/pt/noticias/12-4-
1049 2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas](https://www.paho.org/pt/noticias/12-4-2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas)>.
- 1050 OPAS. Fatores que afetam o consumo de álcool e os danos relacionados. Agosto, 2020.
1051 Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/alcool>>.
- 1052 PAGET, G. E.; BARNE, J. M. Evaluation of results: quantitative application in different
1053 species. In: Laurance, D. R.; Bacharach, A. L. editors. Evaluation of drug activities:
1054 pharmacometrics, vol. 1. p. 161. 9th ed. New York: Academic Press; 1994.
- 1055 PAGTALUNAN, M. E.; DRACHMAN, J. A.; MEYER, T. W. Methods for estimating the
1056 volume of individual glomeruli. Kidney Int., v. 57, p. 2644-2649, 2000.
- 1057 PARIENTE, R.; BEJARANO, I.; ESPINO, J.; RODRÍGUEZ, A. B.; PARIENTE, J. A.
1058 Participation of MT3 melatonin receptors in the synergistic effect of melatonin on cytotoxic

- 1059 and apoptotic actions evoked by chemotherapeutics. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*.
1060 v. 80, n. 5, p. 985-998, 2017.
- 1061 PENA, J. C. P.; PEDERSOLI, L. O.; NUNES, M. L.; FREITAS, J. M. S.; FERNANDES,
1062 R.A.Q. Uso do álcool e tabaco na gestação: influência no peso do recém-nascido. *Revista*
1063 *Saúde*. v. 11, n.1-2, 2017
- 1064 PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH MH, REMUZZI G. Delayed graft function in kidney
1065 transplantation. *Lancet*, v. 364, p. 1814-1827, 2004.
- 1066 POPOVA, S.; LANGE, S.; PROBST, C.; GMEL, G; REHM, J. Estimation of national,
1067 regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a
1068 systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, v. 5, p. 290-299, 2017.
- 1069 REINKE, L.A.; MOORE, D.R.; MCCAY, P.B. Free radical formation in livers of rats treated
1070 acutely and chronically with alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.*, v. 21, n. 4, p. 642-646, 1997.
- 1071 REIS, G. A.; GÓIS, H. R.; ALVES, M. S.; PARTATA, A. K. Alcoolismo e seu tratamento.
1072 *Revista Científica do Itpac, Araguaína*, v. 4, n. 2, p.1-11, 2014.
- 1073 REITER, R. J.; CARNEIRO, R. C.; OH, C. S. Melatonin in relation to cellular antioxidative
1074 defense mechanisms. *Horm. Metab. Res.*, v. 29, n. 8, p. 363-372, 1997.
- 1075 REITER, R.J.; TAN, D.X.; KORKMAZ, A.; ROSALES-CORRAL, S. A. A melatonina e os
1076 ritmos circadianos estáveis otimizam a fisiologia materna, placentária e fetal. *Human*
1077 *Reproduction Update*, v. 20, n. 2, p. 293–307, 2013.
- 1078 RIELLA, M. C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos -5ª edição. - Rio de
1079 Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- 1080 RIELLA, M.C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos -5ª edição. - Rio de
1081 Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- 1082 ROBERTS, B.J.; SHOAF, S.E.; JEONG, K.S.; SONG, B.J. Induction of CYP2E1 in liver,
1083 kidney, brain and intestine during chronic ethanol administration and withdrawal: Evidence
1084 that CYP2E1 possesses a rapid phase half-life of 6 hours or less. *Biochemical and Biophysical*
1085 *Research Communications*. 1994;205(2):1064–1071
- 1086 RODRIGO, R.; RIVERA, G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of
1087 protective effects of red wine. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 33, n. 3, p. 409-422,
1088 2002.
- 1089 RODRIGUES, L. P. S. EFEITOS NO FETO DA INGESTÃO DE ÁLCOOL DURANTE A
1090 GRAVIDEZ. 2014. 53 f. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) - Universidade
1091 Fernando Pessoa, Porto.
- 1092 ROMANO, M.; LARANJERA, R. Alcohol no ordinary commodity: research and public
1093 policy. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004; 26(4): 280-1.
- 1094 ROSA, D. P.; BONA, S.; SIMONETTO, D.; ZETTLER, C.; MARRONI, C. A.; MARRONI,
1095 N. P. Melatonin protects the liver and erythrocytes against oxidative stress in cirrhotic rats.
1096 *Arq. Gastroenterol.*, v. 47, n.1, 2010.

- 1097 SANTO, E. V. G. E. Estilos de vida na gravidez, evidências e recomendações. 2015. 55 f.
1098 Dissertação (Mestrado em Medicina) - Repositório Científico da Uc, Universidade de Coimbra,
1099 Coimbra.
- 1100 SANTORUM, M., et al (2010). Análise morfométrica dos neurônios da curvatura gástrica
1101 maior glandular de ratos induzidos ao alcoolismo. *Revista Paraense de Medicina*, 24 (2), 7-12.
- 1102 SCHEIDT, L.; FRIES, G. R.; STERTZ, L.; CABRAL, J. C. C.; KAPCZINSKI, F.; ALMEIDA,
1103 R. M. M.; Ethanol during adolescence decreased the BDNF levels in the hippocampus in adult
1104 male Wistar rats, but did not alter aggressive and anxiety-like behaviors. *Trends Psychiatry*
1105 *Psychother.*, v. 7, n. 3, p. 143-151, 2015.
- 1106 SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*. 1997;82(2):291-5. Review.
- 1107 SILVA, J. C. S.; PONTES FILHO, N. T.; MELO JÚNIOR, M. R.; SILVA, T. L. A.; NUNES,
1108 M. J. G.; MACAÚBAS, T. C. Efeitos da desnutrição e etanol na morfologia de rins de ratos:
1109 uma revisão sistemática. 2009. 7 f. TCC (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de
1110 Pernambuco, Recife.
- 1111 SILVA, V. A. Ambiente e Desenvolvimento: Efeitos do Álcool Etílico e da Desnutrição.
1112 *Mundo & Vida*, 2, pp. 1-27. 2000.
- 1113 SOARES-JÚNIOR, J. M.; SIMÕES, R. S.; SIMÕES, M. J.; BARACAT, E. C. Aspectos
1114 moleculares dos receptores de melatonina e sua ação na reprodução. *Femina*, v. 31, n. 6, p.
1115 495-500, 2003.
- 1116 SOARES, E. V. Efeitos do álcool e da nicotina sobre a resistência mecânica do osso e
1117 neoformação óssea ao redor de implantes de hidroxiapatita. *Revista Boner Mineral*
1118 *Metabolism*, 28 (1), 101-107. 2010.
- 1119 SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio
1120 laboratorial. *J. Bras. Patol. Med. Lab*, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007
- 1121 SOLÍS-HERRUZO, J. A.; SOLÍS-MUÑOZ, P. Melatonina e estresse oxidativo. *Revista*
1122 *Espanhola de Enfermeiras Digestivas*, Madrid, v. 101, n. 7, p.453-459, 2009.
- 1123 SOUZA, P. C. Avaliação dos efeitos da melatonina associada à hipotermia tópica na lesão por
1124 isquemia e reperfusão renal em ratos. 2018. 34 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) -
1125 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- 1126 SOUZA, W. L.; MORAIS, E. A. Atividade antioxidante da melatonina sobre o estresse
1127 oxidativo em espermatozoides: revisão de literatura. *Nutritime Revista Eletrônica*, Viçosa, v.
1128 13, n. 5, p.4831-4839, 2016.
- 1129 TAMURA, E. K. Efeito da melatonina sobre a produção endotelial de óxido nítrico in vitro e
1130 in vivo. 2009. 68 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade de São Paulo,
1131 São Paulo.
- 1132 THOMAS, L.; PURVIS, C.C; DREW, J.E.; ABRAMOVICH, D.R.; WILLIAMS, L.M.
1133 Receptores de melatonina no cérebro fetal humano: ligação de 2- [125I] iodomelatonina e
1134 expressão do gene MT1. *Journal of Pineal Research*, v. 33, n. 4, p. 218–224, 2002.

- 1135 TIRAPELLI, L. F.; TIRAPELLI, D. P. C.; SCHIMMING, B. C. Alterações ultra estruturais
1136 das glândulas parotidas de ratos (*Rattus norvegicus*) submetidas ao alcoolismo crônico
1137 experimental. *Rev. chil. anat. Temuco*, v. 19, n. 2, p. 175-182, 2001.
- 1138 TISHER, C. C; MADSEN, K. M. Anatomy of the kidney. In: BRENNER, B. M.; RECTOR,
1139 F. C. (Eds.). *The kidney*. 5 ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996. v. 1, p. 3-71.
- 1140 VAMVAKAS, S. et al. Alcohol abuse: potential role in electroly disturbances and kidney
1141 diseases. *Clin Nephrol*, v. 49, n. 4, p. 205-13. 1998.
- 1142 VARLINSKAYA, E. I.; SPEAR, L. P.; SPEAR, N. E. Acute effects of ethanol on behavior of
1143 adolescent rats: Role of social context. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, v. 25, n. 3, p. 377–385, 2001.
- 1144 VIEIRA, J. M. F. METABOLISMO DO ETANOL. 2012. 70 f. Dissertação (Mestrado em
1145 Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto.
- 1146 ZAKHARI, S. Overview: How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res and Health.*,
1147 v. 29, p. 245–254, 2006.
- 1148 ZHANG, J.J.; MENG, X.; LI, Y.; ZHOU, Y.; XU, D.P.; Li, S.; Li, H.B. Efeitos da melatonina
1149 em doenças e lesões hepáticas. *Jornal internacional de ciências moleculares*, v.18, n.4, p. 673,
1150 2017.
- 1151 ZERELLI, A.; LUCAS, D.; AMET, Y., et al. Cytochrome P-450 2E1 in rat liver, kidney and
1152 lung microsomes after chronic administration of ethanol either orally or by inhalation. *Alcohol
1153 and Alcoholism*. 1995;30(3):357–365.